

1029

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1958.

T H E S E

pour

LE DOCTORAT en MEDECINE

par

Diane FROMENTY

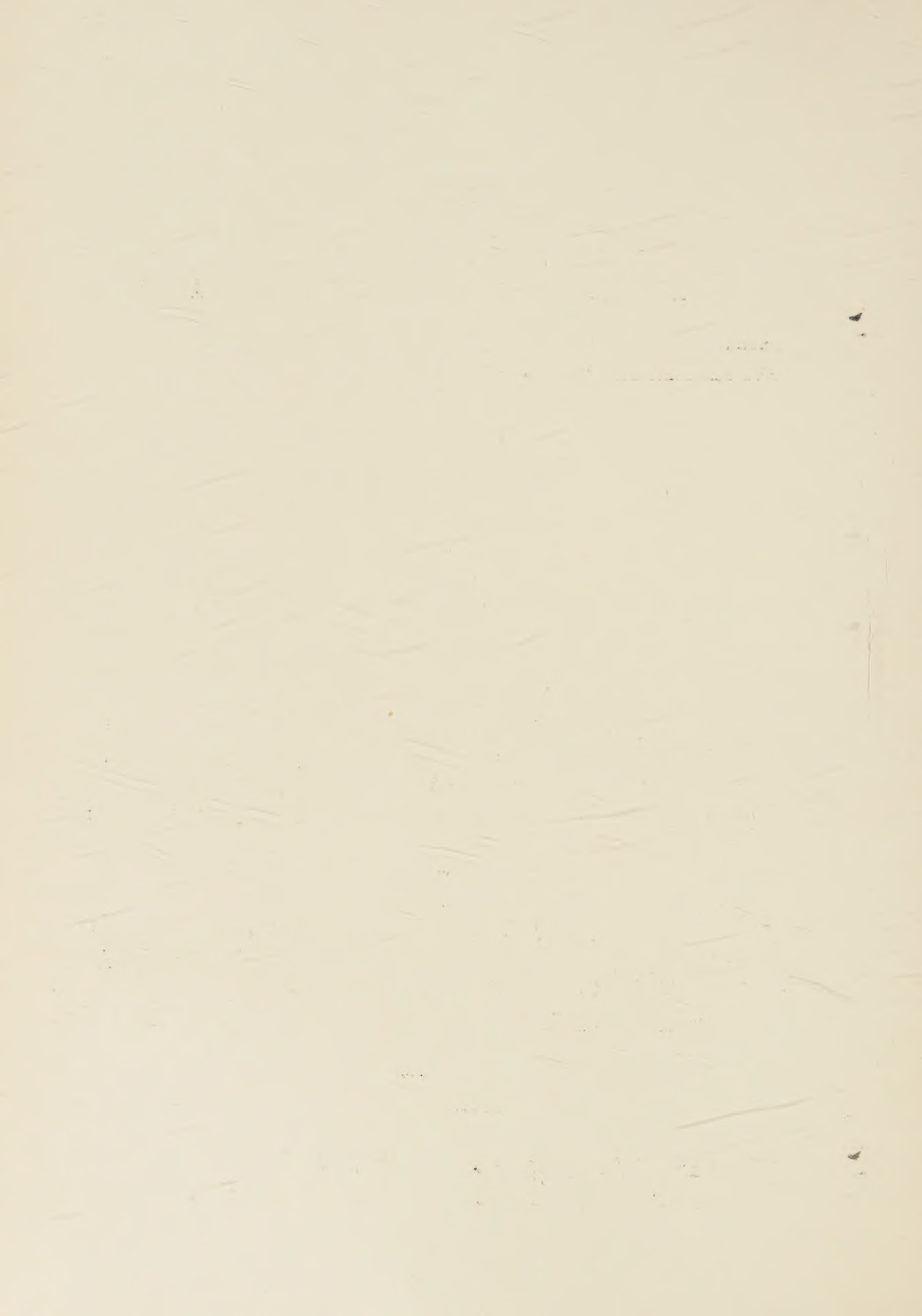
née le 26 Août 1933 à Tours (I & L).

Présentée et soutenue publiquement le :

MODIFICATIONS DES ELECTROGRAMMES CARDIAQUES

INTERNE ET EXTERNE AU COURS DE L'ANOXIE.

Président : M. le Doyen BINET.



FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1958.

T H E S E

pour

LE DOCTORAT en MEDECINE

par

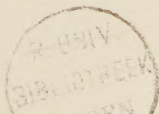
Diane FROMENTY

née le 26 Août 1933 à Tours (I et L).

Présentée et soutenue publiquement le :

Modifications des Electrogrammes cardiaques
interne et externe au cours de l'anoxie.

Président : M. le Doyen BINET.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551516_0052

A mon Président de Thèse

Monsieur le Docteur L. BINET
Doyen de la Faculté de Médecine de Paris
Membre de l'Académie des Sciences
Membre de l'Académie de Médecine
Membre de l'Institut
Grand' Croix de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait l'honneur d'accepter
la Présidence de cette Thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici le
témoignage de notre profonde gratitude.

A mon Maître

Monsieur E. CORABOEUF
Professeur de Physiologie Animale
à la Faculté des Sciences de Poitiers

Qui m'a ouvert si généreusement
son Laboratoire, m'a initié à la
Physiologie, et m'a inspiré le
sujet de cette Thèse.
Qu'il trouve ici l'expression
de ma vive reconnaissance et de
ma respectueuse admiration.

A Monsieur Y.M. GARGOUIL

Docteur ès Sciences
Chef de Travaux à la
Faculté des Sciences de Poitiers,

Dont les conseils éclairés ont
facilité mon travail et m'ont
fait aimer la Recherche.
Qu'il soit persuadé de mon
amicale gratitude.

A mes Maîtres
de l'Ecole Nationale
de Médecine et de
Pharmacie de Tours.

A mes Maîtres
de la
Faculté des Sciences
de
Poitiers.

A mon Père

Le Docteur FROMENTY
Professeur à l'Ecole Nationale
de Médecine de Tours
Médecin des Hopitaux Psychiatriques,
Mon premier maître,
Mon meilleur ami.

A ma Mère
d'un dévouement incomparable.

A Jean DELEAU

Aux miens

A mon Parrain

Le Docteur CHAUVENET
Chirurgien à Bordeaux.

A mes Amis.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Bénard (H) ., Brocq (P) ., Bulliard (H) .,
 Cadenat (F) ., Chabrol (Et.) ., Champy (C) .,
 Chevallier (P) ., Debré (R) ., Donzelot (E) .,
 Gastinel (P) ., Guillain (G) ., Halphen (E) .,
 Harvier (P) ., Hazard (R) ., Heuyer (G) .,
 Laroche (G) ., Laubry (Ch.) ., Lemaître (F) .,
 Lévy-Solal (E) ., Lhermitte (J) ., Lian (C) .,
 Loeper (M) ., Marion (G) ., Mathieu (P) .,
 Mocquot (P) ., Mondor (H) ., Monod (R) .,
 Mulon (P) ., Olivier (E) ., Richet (Ch.) .,
 Strohl (A) ., Tanon (L) ., Velter (E).

DOYEN..... Léon BINET.

Membre de l'Institut:..

ASSESEUR..... Jean VERNE.

I. - PROFESSEURS.

Anato-mie

CORDIER (G).

Anatomie pathologique

DELARUE (A).

Anesthésiologie

BAUMANN (J).

Bactériologie

FASQUELLE (R).

Biochimie médicale

JAYLE (M.F.).

Biologie appliquée à l'Education physique
 et aux Sports

CHAILLEY-BERT (P).

Biologie médicale

FAUVERT (R)

Cancérologie médicale et sociale

BERNARD (J).

- Clinique Carcinologique
REDON (H).
- Clinique de Cardiologie
MOUQUIN (M).
- Cliniques chirurgicales :
eaujon : SICARD (A).
Cochin : QUENU (J).
Hôtel-Dieu : MENEGAUX (G).
Salpêtrière : MOULONGUET (P).
- Clinique chirurgicale réparatrice et
orthopédique : MERLE-D'AUBIGNE (R).
- Clinique de chirurgie cardio-vasculaire
de GAUDART-D'ALLAINES (F).
- Clinique de chirurgie infantile et orthopé-
dique : FEVRE (M).
- Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire
MATHEY (J).
- Clinique génétique médicale
LAMY (M).
- Clinique gynécologique
FUNCK-BRENTANO (P).
- Clinique des maladies cutanées et syphili-
tiques : DEGOS (R).
- Clinique des maladies des enfants
CATHALA (J).
- Clinique des maladies infectieuses
MOLLARET (P).
- Clinique des maladies mentales et de l'en-
céphale : DELAY (J).
- Clinique des maladies métaboliques
HAMBURGER (J).
- Clinique des maladies du sang
MARCHAL (G).
- Clinique des maladies du système nerveux
ALAJOUANINE (T).
- Cliniques médicales :
Bichat : JUSTIN-BESANCON (L).
Broussais : DE GENNES (L).
Cochin : MOREAU (R).
Hôtel-Dieu : BARIETY (M).
- Clinique médicale d'hydro-climatologie thé-
rapeutique : DEBRAY (C).
- Clinique médicale propédeutique
PASTEUR-VALLERY-RADOT (L).

- Clinique médico-sociale du diabète sucré et
des maladies de la nutrition :
BOULIN (R).
- Clinique de neuro-chirurgie
PETIT-DUTAILLIS (D).
- Cliniques obstétricales :
Baudelocque : LACOMME (M).
Port-Royal : VARANGOT (J).
Tarnier : LANTUEJOUL (P).
- Clinique ophtalmologique
RENARD (G).
- Clinique oto-rhino-laryngologique
AUBIN (A).
- Clinique de pédiatrie Sociale
MARIE (J).
- Clinique de pneumo-phthisiologie
BERNARD (E).
- Clinique psychiatrique infantile
MICHAUX (L).
- Clinique de puériculture
LELONG (M).
- Clinique rhumatologique médicale et sociale
COSTE (F).
- Clinique stomatologique
DECHAUME (M).
- Clinique thérapeutique chirurgicale
SENEQUE (J).
- Clinique thérapeutique médicale
LEMAIRE (A).
- Clinique urologique
FEY (B).
- Electrophysiologie médicale (chaire à titre
personnel): DJOURNO (A).
- Embryologie
GIROUD (A).
- Histoire de la médecine et de la chirurgie
SOULIE (P).
- Histologie
VERNE (J).
- Hygiène et clinique de la première enfance
TURPIN (R).
- Hygiène et médecine préventive
JOANNON (C).

Médecine légale	PIEDELIEVRE (R).
Médecine du Travail	DESOILLE (H).
Parasitologie	GAILLARD (H).
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R).
Pathologie exotique	LAVIER (G).
Pathologie expérimentale et comparée	LENEGRE (J).
Pathologie humorale et immunologie expérimentale : (chaire à titre personnel)	MERKLEN (F).
Pathologie médicale	DECOURT (J).
Pathologie et thérapeutique générales	GARCIN (J).
Pharmacologie et matière médicale	CHEYMOL (J).
Physiologie	BINET (L).
Physique médicale	DOGNON (A).
Radiologie médicale	DESGREZ (H).
Technique chirurgicale	EATEL (J).
Thérapeutique	BROUET (G).

II. - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES.

MM.

Anatomie :

DELMAS (A)., pr.s.ch.
CABROL (C).
DEBEYRE (J).
OLIVIER (G).

MM.

Anatomie pathologique

GAUTHIER-VILLARS (Mlle P)

pr.s.ch.

BUSSER (F).

GOUYGOU (Ch).

Anesthésiologie

N... N...

Bactériologie

HAUDUROY (P)., pr.s.ch.
(det.).

NEVOT (A)., pr.s.ch.

CHRISTOL (D).

TOURNIER (P).

BARBIER (P).

Biochimie médicale

ETTORI (J)., pr.s.ch.

DESGREZ (P)., pr.s.ch.

POLONOVSKI (J).

SCHAPIRA (G).

Biologie médicale

BOURLIERE (F).

Carcinologie

N... N...

Dermato-Syphiligraphie

DUPERRAT (B).

Electro-Radiologie

N...

Embryologie

TUCHMANN-DUPLESSIS (H).

Hématologie

N... N...

Histologie

COUJARD (R)., pr.s.ch.

N...

N...

Hydrologie

CORNET (A).

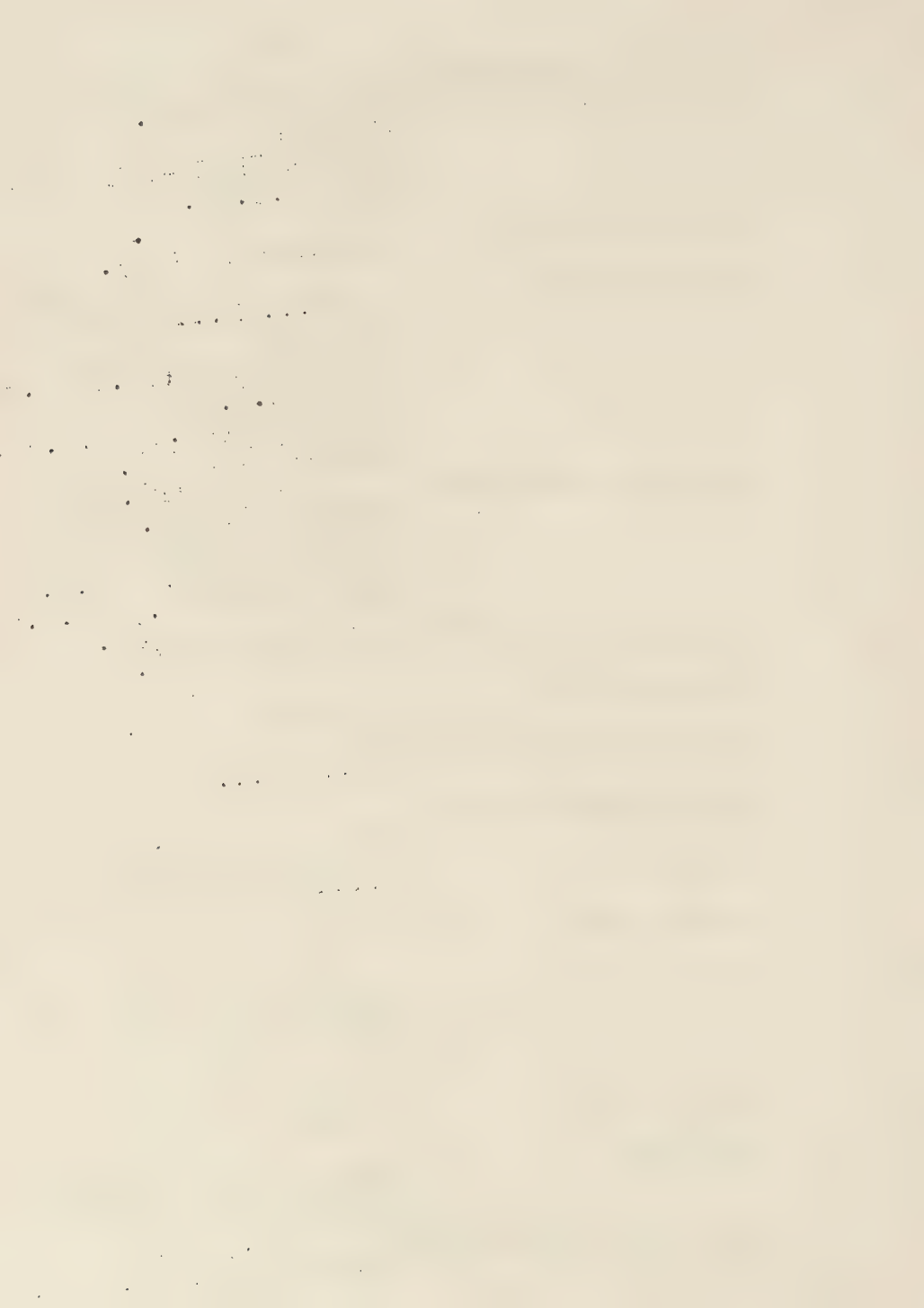
Hygiène

BOYER (J)., pr.s.ch.

DEPARIS (M)., pr.s.ch.

Maladies infectieuses

BASTIN (R).



MM.

Médecine légale

DEROBERT (L) ., pr.s.ch.

GAULTIER (M) .

HADENGUE (A) .

Médecine du travail

ALBAHARY (C) .

Neuro-chirurgie

DAVID (M) .

Neurologie

LHERMITTE (F) .

Obstétrique

GRASSET (J) .

LE LORIER (G) .

LEPAGE (F) .

MERGER (R) .

MORIN (P) .

RAVINA (J) .

ROBEY (M) .

Ophtalmologie

BREGEAT (P) .

DESVIGNES (P) .

Orthopédie

JUDET (R) .

Oto-rhino-laryngologie

AUBRY (M)

MADURO (R) .

Para-sitologie

BRUMPT (L.C.) ., pr.s.ch.

CHABAUD (A) .

Pathologie chirurgicale

RUDLER (J) ., pr.s.ch. (det.) .

ABOULKER (P) .

BARCAT (J) .

CAUCHOIX (J) .

DUBOST (C) .

FAUREL (J) .

FLABEAU (F) .

GERMAIN (A) .

GOSSET (J) .

LAURENCE (G) .

LORTAT-JACOB (J) .

OLIVIER (Cl) .

POILLEUX (F) .



MM.

Pathologie chirurgicale

THOMERET (G).

VERNE (J.M.).

N... N...

Pathologie expérimentale

LOEPER (J).

MAURICE (P).

Pathologie médicale

HAGUENAU (J)., pr.s.ch.

BOUDIN (G).

BOUVIER (J.B.).

BRICAIRE (H).

BRISSAUD (H).

CASTAIGNE (P).

CONTE (M).

DEROT (M).

DOMART (A).

LAMOTTE (M).

LAROCHE (C.P.).

MACREZ (Cl).

MILLIEZ (P).

PEQUIGNOT (H).

RAMBERT (P).

ROYER

THIEFFRY (St.).

TURIAF (J).

WOLFROMM (R).

N...

N...

Pédiatrie

MOZZICONACCI (P).

POLONOVSKY (Cl).

Pharmacologie

LEVY (Mlle J)., pr.s.ch.

N...

Physiologie

BARJETON (D)., pr.s.ch.

PARROT (J)., pr.s.ch.

DEJOURS (P).

Physique médicale

GOUGEROT (L).

N...

Pneumo-Phtisiologie

KREIS (B).

	MM.
Psychiatrie	PICHOT (P).
Psychiatrie infantile	N...
Rhumatologie	DELBARRE (F).
Stomatologie	CERNEA (P).
	CHAPUT (Mme A).
Thérapeutique	CHASSAGNE (P).
	PERRAULT (M).
Urologie	KUSS (R).

PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES
CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE.
à titre permanent.

Clinique chirurgicale	AMELINE (A).
	HUGUIER (J).
	LEGER (L).
	PADOVANI (P).
	ROUX (M).
Clinique médicale	DREYFUS (Gilbert).
	KOURILSKY (R).
Clinique neurologique	DE SEZE (S).
Clinique obstétricale	MAYER (M).
Clinique ophtalmologique	OFFRET (G).
Clinique pédiatrique	LAPLANE (R).
Clinique Psychiatrique	BARUK (H).

Secrétaire général de la Faculté
M. MOREL (J).

Secrétaire

Mlle CHAINTREUIL (G).

Conservateur, chargé de la direction
M. le Docteur HAHN (A).

Conservateurs

Mlle DUMAITRE (P).
- GOICHON (A.M.).

Bibliothécaires

Mme CONTET (J).
Miles LAURENT (H).
- LE NOIR (G).
- QUIEVREUX (E).

INTRODUCTION ET POSITION DU PROBLEME.

=====

La découverte des phénomènes électriques cardiaques, (KÖLLIKER et MULLER) a rapidement donné naissance, depuis EINTHOVEN à l'électrocardiographie. Cette branche de l'électrophysiologie, précieuse en pathologie médicale, a suscité de nombreuses recherches et a permis l'élaboration de fécondes hypothèses tendant à expliquer l'électrogénèse cardiaque.

Dans ce but, après l'utilisation des électrodes externes classiques, la technique des électrodes de lésion a permis d'établir une certaine correspondance entre les phénomènes locaux de dépolarisation, et le E.C.G.

Mais ce n'est qu'en 1949 qu'il a été possible d'étudier l'activité électrique intracellulaire grâce à l'emploi des micro-électrodes. Depuis lors, une étude systématique des différents tissus cardiaques a été entreprise dans différentes conditions physiologiques. Des recherches récentes ayant montré que cette technique permettait d'atteindre certains aspects du chimisme cellulaire, nous nous sommes demandé dans quelle mesure les modifications du métabolisme provoquées par l'anoxie entraîneraient des modifications des phénomènes électriques cardiaques.

C'est pourquoi, à l'aide de cette technique, nous avons observé les modifications des phénomènes électriques ventriculaires entraînées par l'asphyxie, chez certains Mammifères dont nous avons abaissé la température centrale ; les résultats obtenus ont été alors comparés à ceux provoqués par certains inhibiteurs de métabolisme.

HISTORIQUE.

=====

La découverte et l'étude des phénomènes électriques cardiaques datent maintenant de plus d'un siècle si l'on considère qu'en 1856, KÖLLIKER et MULLER (70) observaient les contractions d'un gastrocnémien de Grenouille dont le sciatique reposait, par son extrémité proximale, sur le cœur du même ou d'un autre animal. Ces contractions synchrones des battements du cœur étaient produites par les dépolarisations rythmées du myocarde.

WALLER (92) ensuite (1887) enregistre graphiquement les modifications de potentiel au niveau du cœur grâce à l'électromètre de LIPPMANN.

Mais c'est surtout EINTHOVEN (49) (1903) qui crée l'électrocardiographie en utilisant le galvanomètre à corde. Il obtient pour la première fois un enregistrement fidèle des phénomènes.

De nombreuses théories ont été avancées pour expliquer la genèse de ces courants d'action.

PRINCIPAUX PROCÉDES PERMETTANT L'ENREGISTREMENT DES PHÉNOMÈNES ÉLECTRIQUES CARDIAQUES.

(1) L'électrocardiogramme, ou E.C.G. est obtenu, on le sait, à partir de deux électrodes externes distales. Ses modifications en Clinique ont été particulièrement étudiées, de la façon la plus précise par les recherches modernes de LENEGRE (76) SOULIE (90) MOUQUIN.

(2) Entre 2 électrodes impolarisables, l'une placée sur une partie lésée du muscle

cardiaque (que l'on suppose de ce fait totalement inactivée), et l'autre posée sur une région intacte du même muscle, BURDON-SANDERSON et PAGE, en 1879, (11-12), BIEDERMANN, en 1895 (4), enregistrent une différence de potentiel proportionnelle à celle existant entre la face interne et la face externe des cellules cardiaques. C'est le potentiel de lésion ou potentiel de démarcation. On peut, par ce procédé, suivre les variations du potentiel au cours de l'activité cardiaque. Le décours de la dépolarisation et de la repolarisation pendant l'activité représente ce que les Auteurs ont appelé le potentiel d'action monophasique.

SCHUTZ en 1936 (88) et LEPESCHKIN en 1951 (72), utilisant le même procédé perfectionné, (la lésion est alors obtenue par succion) relient les variations de l'excitabilité à la valeur du potentiel de membrane. Ces deux dernières techniques présentent un certain nombre d'inconvénients :

1) Le décours du potentiel d'action enregistré n'est que la représentation moyenne des variations de potentiel de nombreuses cellules.

2) La lésion provoque un "shunt" électrique, ce qui oblige la pile cellulaire à débiter et entraîne des modifications de la polarisation, et par conséquent, de l'excitabilité jusqu'à des zones assez éloignées de la lésion. Ce "shunt" cellulaire tend à diminuer l'amplitude des phénomènes observés et modifie la valeur exacte du potentiel de membrane.

3) La diminution de l'amplitude des potentiels peut également provenir de la cicatrisation ou reconstruction de la membrane de quelques fibres au niveau de la lésion.

4) L'importance des lésions intervient dans la conduction, ce qui provoque une variation dans le décours temporel des potentiels d'action.

En conclusion, l'amplitude et la durée des potentiels enregistrés dépendent directe-

ment des caractères de la lésion, caractères difficiles à définir et variables avec le temps : il est donc impossible d'obtenir par l'intermédiaire d'électrodes de lésion les valeurs exactes des potentiels de membrane et d'action du muscle cardiaque.

ENREGISTREMENT DIRECT.

OSTERHOUT¹⁹ 1931 (85), utilise une microélectrode pour mesurer le potentiel de membrane d'une seule cellule végétale.

HODGKIN et HUXLEY 1945 (56-57), CURTIS et COLE 1940, 1942 (39-40), HODGKIN, HUXLEY et KATZ 1952 (59), introduisent longitudinalement une microélectrode de 70 microns de diamètre dans une fibre nerveuse géante de Seiche ; ce dispositif leur permet de mesurer avec précision la différence de potentiel existant entre les deux faces de la membrane et de donner les caractéristiques exactes du potentiel d'action de cette fibre excitée.

Ces mêmes Auteurs décrivent les propriétés électriques de la membrane, proposent une théorie du potentiel de repos, et de la genèse du potentiel d'action des tissus excitables.

LING et GERARD 1949 (76), employant des tubes de verre capillaires dont l'extrémité peut atteindre 1 à 2 microns, insèrent ces microélectrodes remplies de KCl dans le couurier de la Grenouille. Ces Auteurs mesurent le potentiel de membrane et donnent des enregistrements du potentiel d'action de la fibre musculaire unique.

NASTUK et HODGKIN (1950) (83) fixent la concentration du KCl à 3 M, réduisant ainsi le potentiel de jonction pouvant exister entre l'électrode et le cytoplasme.

CORABOEUF et WEIDMANN (1949) (17), utilisant un type analogue de microélectrode, enregistrent et mesurent pour la première fois les potentiels de repos et d'action de la fibre cardiaque unique, (fibre de Purkinje).

La figure I montre en "a" le tracé obtenu avec la pointe de la microélectrode à l'extérieur de la fibre : c'est le potentiel de référence 0. Dès que l'extrémité de la microélectrode perce la membrane, le tracé traduit une différence de potentiel entre ses deux faces, l'intérieur se trouvant être négatif par rapport à la surface. L'amplitude de ce potentiel de repos est de 75 à 80 mV, cette valeur reste fixe tant que la fibre est silencieuse (début du tracé "b"). Au contraire, si la fibre est stimulée, ou si le tissu présente une activité spontanée (tissu de Purkinje dans de bonnes conditions physiologiques), on observe un potentiel d'action décomposable en plusieurs phases :

1) On assiste à un brusque changement dans le potentiel de membrane, la microélectrode intracellulaire, négative par rapport à l'électrode de surface, devient positive par rapport à cette même électrode ; ceci signifie que non seulement la membrane se dépolarise, mais que le potentiel de cette membrane est inversé ; ce phénomène est l'"overshoot" des Auteurs anglo-saxons.

2) Immédiatement après cet accident, le tracé enregistré traduit la repolarisation de la membrane ; cette repolarisation se fait généralement en plusieurs phases qui seront décrites ultérieurement.

La technique d'enregistrement utilisant la microélectrode ne provoque pas l'apparition de courants de lésion appréciables : les potentiels enregistrés sont reproductibles et permettent la mesure fidèle des amplitudes.

NASTUK et HODGKIN 1950 (83), DRAPER et WEIDMANN 1951 (42), montrent que l'insertion d'une seconde microélectrode dans une même fibre ne modifie pas le potentiel enregistré par la première. Les mêmes Auteurs démontrent théoriquement et expérimentalement que le potentiel de jonction entre du KCl 3 M et le cytoplasme est négligeable.

Toutefois, il est nécessaire de signaler des modifications possibles de la pointe du potentiel d'action dûes aux caractéristiques de l'amplificateur utilisé pour l'enregistrement (amplificateur ne permettant pas le passage des phénomènes rapides) ; au contraire, un amplificateur possédant une constante de temps trop courte (de l'ordre de 2 secondes), déformera les phénomènes lents de repolarisation.

PRINCIPAUX TRAVAUX DE PHYSIOLOGIE CARDIAQUE EFFECTUES AVEC DES MICROELEC- TRODES.

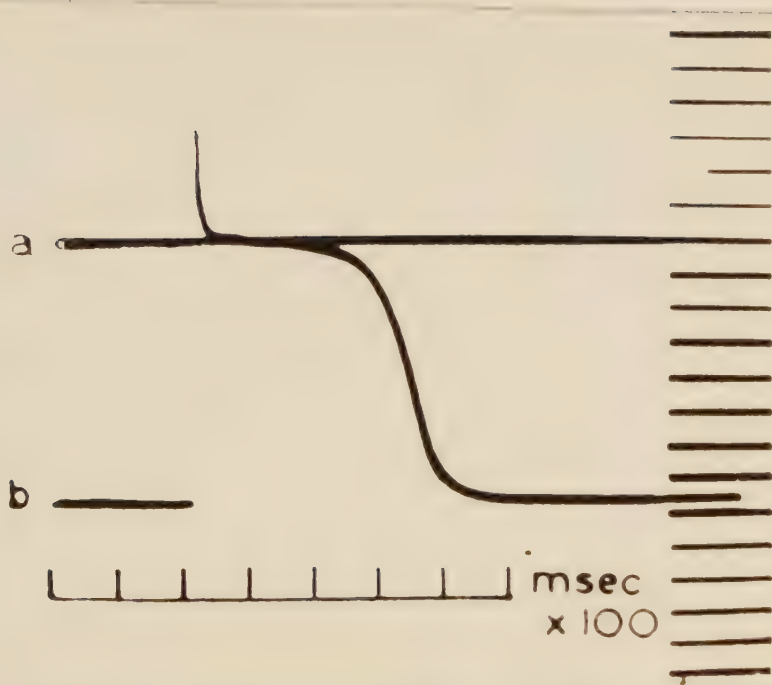
CORABOEUF, DISTEL et BOISTEL (21) en 1953, enregistrant les potentiels de repos et d'action au niveau de l'oreillette isolée d'un coeur de Chien. Les potentiels d'action ont une silhouette triangulaire ; les différentes phases de la repolarisation ne sont pas distinctes et peuvent être considérées comme ayant des pentes voisines. La durée de ces potentiels d'action est de 150 à 300 ms. Leur amplitude de 120 à 130 mV. Le potentiel de membrane (P.M.) est de 80 à 90 mV.

Sur le ventricule isolé de Chien, ces Auteurs observent des potentiels d'action de la forme de ceux obtenus par SCHUTZ en 1936 avec une électrode de lésion. Ils précisent la durée des potentiels d'action : 200 à 400 ms, leur amplitude 120 à 130 mV, et un P.M. également de 80 à 90 mV.

Le décours du potentiel d'action du tissu conducteur est caractérisé par une pointe bien individualisée, suivie d'un plateau de plus faible amplitude et de durée assez longue : 300 à 600 ms. Cette phase de la repolarisation est suivie pendant la diastole électrique d'une dépolarisation lente post-systolique de pente d'autant plus accentuée que l'on approche du foyer de l'automatisme.

Ces auteurs précisent également que,

Fig. - I



Potentiel d'action de tissu conducteur
de coeur de Chien obtenu à l'aide de
microélectrodes intracellulaires.

(D'après CORABOEUF et WEIDMANN).

dans tous les cas, lorsqu'il s'agit d'un tissu ventriculaire ou auriculaire, que la stimulation soit électrique ou physiologique, il n'apparaît jamais de dépolarisation lente diastolique. Celle-ci reste, dans les cas normaux, une caractéristique du tissu conducteur et est liée à la genèse de l'automatisme.

- CORABOEUF et Coll. ont étudié sur les fibres de Purkinje, l'action des taux élevés de gaz carbonique (18), des tonicardiaques (19-20) (2831 RP et digitale), de la quinidine (27), du chlorhydrate de chloro-3diméthylaminopropyl-10-phénothiazine (24), des solutions hyposodiques (30).

- HOFFMANN et SUCKLING (67) précisent l'action des stimulations vagues et de l'acétylcholine sur l'allure des potentiels d'action du cœur de Grenouille in situ.

- HOLLENDER et WEBB (68) étudient l'action de la température et de l'entraînement électrique sur le P.A. et le P.M. de l'oreillette de Rat.

- TRAUTWEIN et Coll. (93) étudient sur le muscle papillaire et le tissu conducteur du cœur de Chien et de Chat, l'action de l'anoxie et la réoxygénation. TRAUTWEIN et WITT (92) utilisant des solutions physiologiques sans Ca^{++} étudient l'action de la strophantine qui régularise le rythme et rétablit une valeur correcte du potentiel de membrane.

- WEBB (95), sur l'oreillette de Lapin isolée enregistre les modifications dues aux acides dicarboxyliques.

- WEIDMANN (96 à 101-42) précise les caractéristiques de la fibre de Purkinje et l'influence des ions Na^+ et K^+ , les effets des courants électriques sur le tissu cardiaque, l'action des anesthésiques et de l'ion Ca^{++} sur la fibre de Purkinje, le transport des ions à travers la membrane.

WOODBURY et Coll. (105) utilisent comme matériel le co-ur isolé de Grenouille ;

THEORIES RENDANT COMPTE DES TRACES
ELECTROCARDIOGRAPHIQUES ET DE LA GENESE DES
PHENOMENES ELECTRIQUES CELLULAIRES.

1) Théorie du dipôle.

Dès le début de l'électrocardiographie, WALLER (95) assimile le coeur à un dipôle, c'est-à-dire à un système électrique quelconque possédant une région négative et une région positive, ce dipôle se trouvant immergé dans une solution conductrice homogène.

Un tel dipôle peut, en théorie, être représenté par un vecteur, et l'on sait que pour construire un vecteur spatial, il faut et il suffit de connaître ses projections sur 3 axes non situés dans un même plan, c'est-à-dire disposer au moins de 3 enregistrements différents. Si le vecteur cherché est contenu dans un plan déterminé, il suffit même de connaître ses projections sur 2 axes seulement, donc de posséder au minimum deux tracés.

L'expérience montre que le coeur se comporte comme un dipôle, placé selon son axe anatomique, les 3 points d'enregistrements étant les sommets d'un triangle équilatéral en théorie (triangle d'Einthoven), approximativement isocèle en pratique (bras droit et gauche jambe gauche).

Sur le plan de la théorie, il faut se garder d'assimiler le vecteur ci-dessus à une représentation directe de l'axe électrique du coeur. Pour que cette représentation soit valable, il faudrait réunir les 4 conditions suivantes : que l'ensemble du corps soit un milieu homogène du point de vue de la résistance électrique, que les racines des membres dessinent un triangle équilatéral, que le dipôle cardiaque soit situé au centre du triangle, que le coeur soit assez éloigné des électrodes réelles.

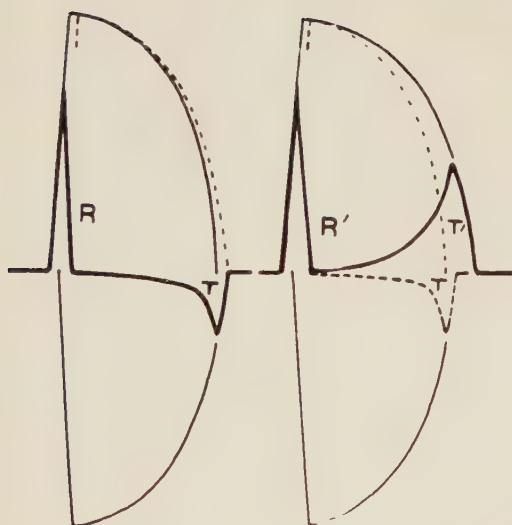
Mais le potentiel ventriculaire présente une allure complexe que les enregistrements monophasiques avaient permis de mettre en évidence.

BURDON-SANDERSON, PAGE (11-12), BAYLISS et STARLING (1) avaient constaté que le potentiel cardiaque n'est pas synchrone de la pointe à la base. Ils pensaient que le E.C.G. est la somme algébrique de 2 électrogrammes monophasiques ayant souvent leur origine à la pointe et à la base. Cette théorie ralliait de nombreux physiologistes de 1930 à 1945. D'autres comme LEWIS (74) pensaient à un dextrogramme et à un levogramme. D'autres enfin croyaient que le E.C.G. résultait de la somme algébrique de 2 potentiels, endopariétal et épicaidique. Toutes ces théories, faisant appel à 2 potentiels monophasiques, sont basées sur le fait que le potentiel d'action le plus précoce est aussi celui qui se termine le plus tardivement. Ceci implique l'existence d'un gradient qui n'est que la traduction d'un manque d'uniformité dans le processus de dépolarisation et de repolarisation (DUBOUCHER, notion due à WILSON (102-104), ROUTIER (87) LEWIS (73)).

Lorsqu'on compare le E.C.G. et l'électrogramme interne (E.C.I.) comme l'ont fait WOODBURY et Coll. (106) sur la Grenouille, (1951), HOFFMANN et SUCKLING (66) en 1952 sur le Chien et le Chat, WOODBURY et BRADY (107) sur la Grenouille en 1956, CORABOEUF, KAYSER et GARGOUIL (31), GARGOUIL (53), on s'aperçoit que les accidents du tracé externe reflètent le développement des potentiels cellulaires, et, en particulier, que le sommet de l'onde T est contemporain de la fin de la repolarisation, et plus exactement de la zone de repolarisation maximum.

2) Nous citerons pour mémoire les théories basées sur la règle de l'angle solide. Cette règle simple fait intervenir le champ électrique produit par le coeur, on assimile

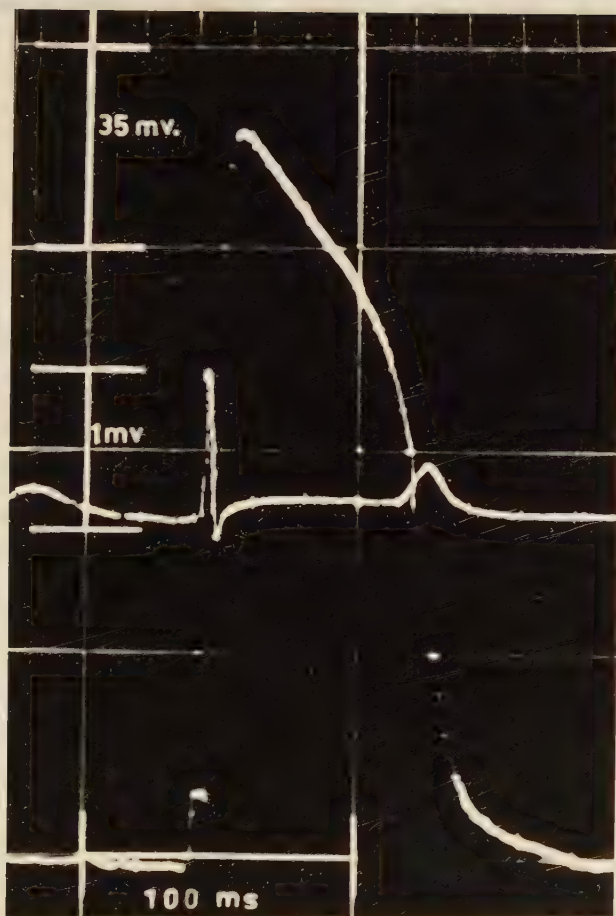
Fig. - 2



Théorie différentielle.

(Schéma).

Fig. - 3



Potentiel d'action et E.C.G. du Cobaye.
Le tracé supérieur correspond au E.C.G. échelle de 1 mV.
Le tracé inférieur au E.C.I. échelle de 35 mV.

(D'après GARGOUÏL).

ce coeur à une cellule présentant une membrane polarisée, immergée dans un milieu conducteur homogène. Ceci permet de calculer le potentiel en un point quelconque P d'un milieu homogène et illimité où s'exerce l'action d'une couche double répartie uniformément sur une surface S. Le potentiel en P est de même signe que celui de la zone limitante fermée représentant le contour de la surface S polarisée et sa valeur est fonction de l'angle sous lequel un observateur placé en P aperçoit le contour.

3) LA THEORIE DES DIFFERENCES DE POTENTIEL DE SURFACES, précisée par DUBOUCHER (43).

Tout se passe comme si le champ électrique du coeur dépendait exclusivement d'une certaine polarisation superficielle du myocarde, autrement dit, des potentiels de surface de l'organe.

Les oreillettes d'une part, les ventricules d'autre part, se comportent comme une cellule unique de très grande taille, limitée par une membrane endo-épicardique qui se dépolariserait à la systole pour se repolariser à la diastole.

4) Après les théories précédentes, qui rendent compte de l'existence des tracés électrocardiographiques, il convient d'exposer rapidement une théorie expliquant la genèse de l'activité électrique cellulaire : la théorie ionique. Elle a donné une explication du potentiel de membrane et du potentiel d'action de la fibre nerveuse isolée. Le choix de la fibre géante de Seiche ou du Colmar pour l'étude des phénomènes électrobiologiques a permis à HODGKIN et HUXLEY (56) (1940), CURTIS et COLE (39-40) (1940) de présenter cette théorie, qui reste valable pour la fibre myélinisée, et aussi, dans une certaine mesure, pour le muscle. Cette théorie semble en effet pouvoir s'appliquer à l'ensemble des phénomènes électriques présenté par les cellules exci-

tables et est, dans de nombreux cas vérifiée par l'expérience et le calcul.

En 1934, COWAN (35) avait déjà montré qu'un nerf stimulé électriquement perd du potassium lorsqu'on le fatigue. Ce même phénomène fut également observé sur le nerf pédiéux de la Limule par YOUNG (108) en 1938, tandis que KEYNES, (69) utilisant du radio-potassium réalise un enregistrement continu de la fuite potassique de l'axone isolée du nerf de Crabe (*Carcinus moenas*). HODGKIN, HUXLEY et KATZ, (109-58-61-64),

donnent des précisions sur la fuite de K^+ et l'entrée du Na^+ grâce à l'élégant procédé expérimental du "voltage clamp", en plaçant les fibres dans des solutions de concentrations ioniques variées.

En 1949, HODGKIN (109) donne un schéma du fonctionnement de la membrane excitée. Le sodium traverserait la membrane en se combinant avec une molécule de transporteur qui porte trois ou quatre charges négatives. Chaque molécule de transporteur peut se combiner à un ou plusieurs ions sodium ; quand le potentiel de membrane baisse, un plus petit nombre des molécules de transporteur se trouve attiré à la surface extérieure de la membrane, prêt à capter des ions Na^+ , ce qui freine le débit.

Pour expliquer l'important passage d'ion Na^+ qui apparaît pendant la phase ascendante du potentiel d'action, il est nécessaire d'admettre qu'un mécanisme de stockage libre des transporteurs alors en réserve, ces transporteurs remplaçant les molécules déjà occupées. Ceci expliquerait le rôle joué par les ions calciques dans l'excitabilité, rôle très important étudié par MONNIER et son Ecole (78 à 82), HODGKIN et FRANKENHAEUSER (48) etc...

Pendant la récupération, le sodium doit être activement repoussé vers le milieu

extracellulaire par un mécanisme adéquat.

Les Auteurs Anglais font ainsi intervenir une "pompe à sodium" fonctionnant grâce à l'intervention du métabolisme cellulaire. Un mécanisme identique expliquerait la haute concentration du potassium intérieur pendant le "repos" cellulaire.

CONCLUSIONS. - La théorie ionique et sa vérification expérimentale fournissent une explication simple de l'existence du potentiel de membrane et des variations de potentiel pendant l'activité, par une augmentation successive des perméabilités au Na^+ puis au K^+ , comme l'ont démontré les expériences de HODGKIN et HUXLEY en 1952 (63-64).

Ceci vérifie l'hypothèse permettant de considérer les potentiels biologiques comme dûs à l'existence de piles de concentration formées par certains ions.

Au repos, la conductance pour le potassium est plus grande que la conductance pour le sodium, de telle sorte, que le potentiel est assez voisin de celui de la pile au potassium. Quand la fibre est dépolarisée par les circuits locaux provenant du potentiel d'action en amont, le potentiel baisse ce qui donne le "piéd" du potentiel d'action; peu de temps après, la conductance pour le sodium augmente et les ions Na^+ du milieu extérieur pénètrent dans la fibre. Ainsi le potentiel se rapproche-t-il de celui de la "pile" au sodium et la fibre se repolarise (phase descendante du P.A.). Un processus spécial d'inactivation ferait diminuer ensuite la perméabilité au sodium et augmenter à cet instant la perméabilité au potassium, ramenant ainsi le potentiel à la même valeur que précédemment, avec apparition toutefois, sur l'axone, d'un potentiel tardif positif imputable à la prédominance de la perméabilité au potassium.

TECHNIQUE GENERALE.

Notre expérimentation porte sur des Mammifèr-s : enregistrement simultané de l'Electrogramme cardiaque intracellulaire (E.C.I.) et de l'El-ctrocardiogramme (E.C.G.) chez Chien, Lapin, Rat, Cobaye.

PREPARATION DES ANIMAUX.

L'ANESTHESIE :

Chez le Rat et le Cobaye elle est rapidement obtenue après une injection intrapéritonéale d'éthyle carbamate en solution à 10 % à la dose de 1 g. par Kg. d'animal.

Chez le Chien, il suffit d'injecter par voie veineuse une solution extemporanée de Chloralose à la dose de 11 cg. par Kg. d'animal. Chez le jeune Chien, on peut également utiliser une solution de "Nesdonal" à 2,5 % par voie intrav-ineuse dans la saphène disséquée sous novocaïne ou pendant une inhalation d'éther.

Le Lapin est anesthésié à l'éther (inhalation), ou à l'éthyle carbamate à 40% intrapéritonéal ou intraveineux (veine marginale de l'oreille).

Les différents anesthésiques, ne semblent pas modifier spécifiquement l'activité électrique du cœur des Mammifères.

Une grande partie de l'expérimentation a été effectuée sur les animaux "refroidis".

L'expérience montre que la simple immersion dans l'eau froide des animaux convenablement anesthésiés suffit à faire descendre la température centrale, sans entraîner de modifications physiologiques dues à la défense de l'organisme. Les animaux soigneusement essuyés et séchés, placés sur la table d'expérience se refroidissent encore de 1 à 2 degrés, puis gardent une tem-

pérature centrale constant pendant de longues heures, à condition que cette température ne soit pas trop différente de celle de la pièce.

Nous avons constaté que la température d'un Rat de 200 g. descend et se maintient à 23° si celui-ci est immergé jusqu'aux aisselles dans un bain d'eau à 10°, pendant 7 minutes. Des corrections de temps doivent être faites suivant le poids des animaux. Pour que les résultats soient satisfaisants il faut une anesthésie suffisamment poussée, inhibant le frisson et la lutte de l'organisme qui entraînent des modifications métaboliques. Nous avons généralement refroidi les animaux intubés, prêts à être mis sous respiration artificielle. Si l'on veut injecter certains produits par voie intravineuse, une veine jugulaire externe a été cathérisée préalablement avec un fin tube de polyvinyle par lequel on a introduit, une petite quantité de solution de Mac Ewen hépariné.

Enfin, GARGOUIL (53) a montré le rôle que joue, dans l'enregistrement des phénomènes électriques cardiaques, la température péricardique. Une circulation de liquide physiologique (Mac Ewen) à la température voulue, permet l'obtention, chez ces animaux, de températures qui s'échelonnent de 10 à 41°. La température centrale peut même être influencée à la longue, par cette circulation péricardique ; c'est pourquoi températures péricardique et rectale sont contrôlés constamment à l'aide de thermomètres à mercure, ou grâce à l'emploi de montages potentiométriques à thermistance.

TECHNIQUES OPERATOIRES.

Les animaux anesthésiés sont placés sur une table de contention en plexiglas, les pattes étant maintenues par des liens élastiques qui permettent une fixation rapide. Il est bon de ne pas pratiquer de

tractions sur les membres supérieurs, sinon on risque un arrêt respiratoire, immédiatement ou lors de l'immersion.

La table est orientable dans deux directions, ce qui permet de disposer convenablement les organes, et de maintenir un niveau liquide dans la cavité thoracique.

L'intubation de la trachée est facile les aponévroses sont fendues, les glandes salivaires et les muscles prétrachéaux écartés, tout en respectant soigneusement vaisseaux, nerfs et glandes thyroïdes. Le siège de l'intubation est sous-thyroïdien. Après section de la moitié antérieure d'un espace inter-cartilagineux, un canule de matière plastique ou de verre est introduite dans la trachée, et maintenue par une ligature. Les plans superficiels sont recousus. L'intubation de la jugulaire externe est plus délicate chez les jeunes Rats.

La solution physiologique utilisée pour les Mammifères est celle de Mac Ewen:

Na Cl	7,6
K Cl	0,42
Ca Cl ₂	0,24
Po ₄ Na H ₂	0,145
Co ₃ Na H	2,1 g.
Glucose	2 g. (lors des perfusions)
Mg Cl ₂	0,05 g.

Eau bi-distillée Q.S. pour 1 litre.

Cette solution glucosée se conserve quelques jours au frigidaire.

LA CURARISATION de l'animal est nécessaire afin de supprimer les artefacts du tracé dus aux contractions musculaires spontanées. Une dose de 1 ml, injectée dans la cavité péritonéale, d'une solution à 2% d'atri-iodo-méthylate de galléine pour 100 g.

d'animal suffit généralement : 0,1 ml chez le Rat et un peu plus chez le Lapin et chez le Chien peuvent s'injecter dans les veines, lentement, jusqu'à la disparition des mouvements respiratoires.

Avant la disparition de ces mouvements, pour éviter l'anoxie, l'animal est placé sous respiration artificielle à l'aide d'un respirateur branché par l'intermédiaire d'un débitmètre, sur un tube d'oxygène ou de carbogène. Cet appareil très simple, mis au point au Laboratoire de Physiologie des Fonctions de la Sorbonne, (CORABOEUF et GAILLARD) convient aussi bien pour un petit animal (Rat naissant) que pour un Chien de forte taille. La fréquence respiratoire choisie est obtenue à l'aide d'une vis, et l'amplitude, à l'aide du débitmètre et d'une fuite latérale. Ce montage simple permet un réglage très souple.

OUVERTURE DU THORAX : La peau est fondue et réclinée, laissant voir l'appendice xyphoïde. A partir de ce point de repère, le sternum est fondu en son milieu pour éviter les artères mammaires internes. Dans ces conditions, l'incision n'est pas sanglante. Un écarteur maintient éloignées les deux parois thoraciques. Les poumons sont repoussés avec précaution grâce à une valve de plexiglas. Le péricarde saisi vers la pointe du cœur, il est ensuite récliné. Une circulation permanente ou périodique de liquide physiologique empêche la destruction ou le dessèchement des cellules superficielles cardiaques, ce qui est essentiel pour l'introduction des microélectrodes.

Signalons qu'il est indispensable dans toutes ces opérations de respecter le tissu pulmonaire qui se montre très fragile, une petite lésion due à l'instrument qui n'entraîne aucune conséquence physiologique immédiate provoque l'apparition de bulles gênantes pour la pose des électrodes intracellulaires.

Les opérations doivent être menées prudemment, sans hémorragie, les protéines sanguines favorisant la formation de mousse dans la cavité.

LES ELECTRODES.

Le E.C.G. est obtenu à l'aide de deux électrodes distales. Nous avons utilisé plusieurs dérivations dont la plus pratique et la plus standard est la dérivation langue-anus.

Deux "crocodiles" argentés forment deux électrodes pratiques et convenables.

L'électrogramme intracellulaire est obtenu à partir d'une microélectrode et d'une électrode distale externe.

Les microélectrodes sont étirées à partir d'un tube creux de pyrex de 3 mm de diamètre chauffé dans une flamme de très petite dimension ; après un léger étirement le tube est à nouveau chauffé, local ment, puis étiré rapidement en dehors de la flamme. Ces deux micropipettes de verre ainsi obtenues sont examinées au microscope à fort grossissement. Seuls, les tubes de verre dont l'extrémité est d'un diamètre externe inférieur au 1/2 micron sont conservés, un certain nombre sont également rejetés si l'extrémité n'est pas conforme au modèle standard : en effet, bien que fins, ces tubes ne sont pas toujours capables de traverser la membrane (microélectrodes trop trapues), ou de la traverser sans se briser (microélectrode trop fine).

Nous avons pu obtenir avec cette technique des tubes dont l'extrémité ne dépasse pas le quart de micron.

Ces tubes sont alors placés sur un support de plexiglas poli (pour éviter lors de l'ébullition, la formation de bulles au niveau des électrodes), et dans un vase contenant une solution de KCl 3 M.

- Après chauffage jusqu'à ébullition légère (20 minutes), les électrodes sont pla-

cées sous vide de façon à chasser l'air des tubes, et les gaz dissous dans le liquide.

- En se refroidissant, la solution de KCl 3 M remplit le tube capillaire et rend la microélectrode conductrice. L'électrode proprement dite est localisée au niveau de la pointe ouverte du micro-tube (inférieur au quart de micron), le reste du tube rempli de KCl ne représentant pas autre chose qu'un simple conducteur. La résistance de cette électrode est mesurée au début de chaque expérience par une méthode potentiométrique. Une microélectrode convenable ne doit pas présenter une résistance supérieure à 20 megohms ou inférieure à 8 ou 10 megohms.

- La plupart des expériences sont réalisées sur le coeur de l'animal in situ. Dans ces conditions, la microélectrode est montée de telle sorte qu'elle puisse, sous l'influence de son propre poids, se ficher dans n'importe lequel des éléments cellulaires du syncytium cardiaque, malgré les mouvements provoqués par la contraction. Elle est dans ce but montée "souple" au bout d'un fil d'argent très fin suivant une technique déjà décrite par WOLDBURY et BRADY. Nous avons toutefois préféré au fil de tungstène utilisé par ces Auteurs, un fil d'argent vierge détrempe par passage d'un courant électrique. Nous avons pu relier par une microsoudure 2 cm d'un fil d'argent détrempe de 100 microns à un second fil de 25 microns également détrempe, la longueur de ce second fil varie de 10 à 25 cm. La longueur du fil doit être d'autant plus grande que la contraction du coeur est plus ample.

- Le fil le plus gros est introduit dans la microélectrode dont l'extrémité est brisée et éliminée, l'équipage constitué par le long fil d'argent de 25 microns de diamètre, le gros fil d'argent et la pointe de la microélectrode, est suspendu au bras d'un micromanipulateur à glissières supportant la lampe d'entrée des appareils de mesure

(cathode follower). Dans quelques expériences portant sur des fragments de coeur, la microélectrode est conservée intacte et fixée directement au bras du micromanipulateur (montage "fixe").

- Dans le cas de l'étude des potentiels intracellulaires in situ, la seconde électrode est formée par l'ensemble des tissus environnant l'élément cellulaire étudié. L'électrode externe est un fil d'argent, chloruré de préférence, ou l'une des électrodes (rectale) utilisée pour les dérivations externes.

- L'électrode externe utilisée pour l'étude des phénomènes électriques intracellulaires sur les fragments de coeur est constituée par une lame d'argent plongée dans le liquide physiologique baignant le fragment d'organe.

AMPLIFICATION DES PHENOMENES ELECTRIQUES.

Les phénomènes externes et internes présentent des amplitudes différentes, nous avons dû construire des amplificateurs adaptés aux phénomènes et aux appareils enregistreurs dont nous disposions, la sensibilité de ces appareils étant différente.

Pour l'enregistrement du E.C.G., nous avons utilisé des amplificateurs à grand gain, différentiels, du type résistance-capacité à grande constante de temps ou des amplificateurs à courant continu.

Pour l'enregistrement des phénomènes électriques intracellulaires, nous avons utilisé des changeurs d'impédances imposés par la microélectrode (grande résistance) et des amplificateurs à courant continu indispensables à la mesure du potentiel de membrane. (fig. 4)

Toutes les mesures sont effectuées dans une cage de Faraday isolant l'ensemble de l'installation et l'animal des parasites

du secteur.

La technique d'enregistrement des phénomènes intracellulaires par l'intermédiaire d'une microélectrode nécessite l'emploi d'un "cathode follower" ou changeur d'impédance qui élimine les effets de variations éventuelles de résistance de l'électrode. Cet appareil ne doit pas présenter un courant grille supérieur à 10^{-10} ou 10^{-11} A afin de ne pas dégrader la préparation.

Un système de sortie spécial permet d'autre part de transformer l'amplificateur à courant alternatif pour le E.C.G. en un amplificateur à courant continu à piles de sortie.

L'oscilloscope utilisé le plus couramment est l'oscilloscope cathodique DUMONT type 333 contenant 2 amplificateurs horizontaux indépendants, alternatifs et continus, gain maximum 1 mV par cm. La camera DUMONT 321 A est à déroulement continu (le balayage de l'oscilloscope n'étant pas utilisé). Le déclenchement automatique de cet appareil est assuré par la pompe à respiration artificielle; les enregistrements sont donc contemporains d'un même niveau thoracique, le E.C.G. étant en effet modifié par les variations de position du coeur soulevé par les poumons. Les enregistrements sont effectués dès la fin de l'expiration et avant le début de l'inspiration.

CONVENTIONS CONCERNANT LES ENREGISTREMENTS INTRACELLULAIRES.

Par rapport à la ligne de potentiel 0, la région inférieure du tracé indique les valeurs négatives du potentiel au niveau de la pointe de l'électrode, la région supérieure, les valeurs positives. La microélectrode est en effet négative par rapport à l'électrode externe pendant le repos. Elle devient au contraire positive par rapport à l'extérieur pendant l'inversion de potentiel ou over-shoot.

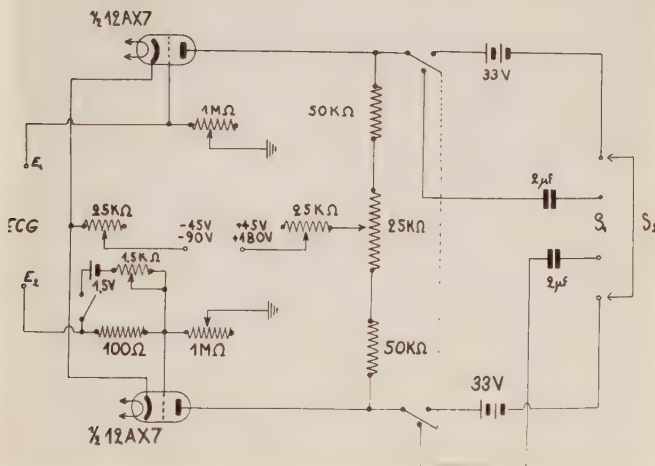
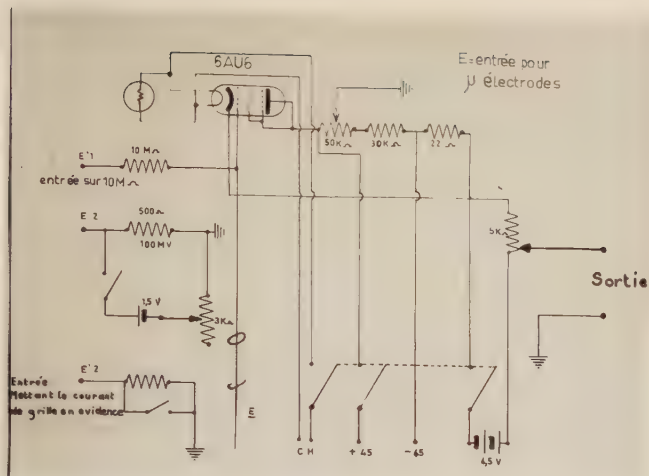
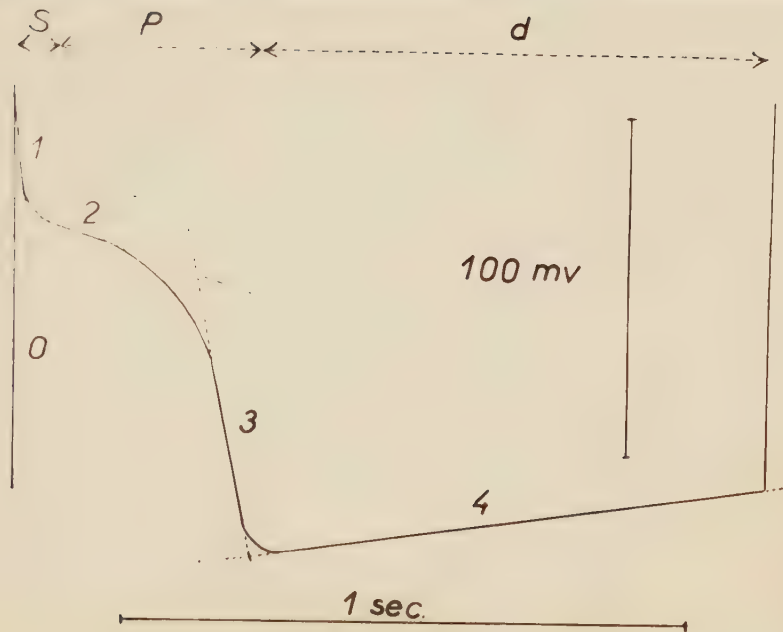


Schéma de l'installation :

Amplificateur à courant continu ou alternatif, à boîte de tarage incorporée. - Microélectrode factice (E), résistance de 10 megohms dans l'entrée. - Résistance de 100 megohms incorporée dans l'entrée du cathode follower. C.D.C. : camera à déroulement continu.

Fig. - 5



Différentes phases du potentiel d'action
(D'après CORABOEUF et WEIDMANN).

Nous utiliserons le plus souvent pour décrire les enregistrements : la terminologie appliquée à la fibre de Purkinje par CORABOEUF et WEIDMANN (17) fig. 5

Dépolarisation : phase 0

Repolarisation rapide initiale : phase 1

Repolarisation lente ou plateau : phase 2

Repolarisation rapide terminale : phase 3

Diastole électrique : phase 4.

Il faut cependant noter que l'utilisation de cette terminologie dans le cas de la fibre myocardique n'implique pas l'identité des phénomènes que nous observons avec ceux décrits sur la fibre de Purkinje. Ainsi la phase 1 dont la durée est de 5 ms sur ce dernier tissu, ne possède certainement rien de commun avec la phase 1 décrite sur le Rat en hypothermie qui elle, dure 15 à 30 ms.

Le procédé nous a toutefois paru commode et nous l'avons largement utilisé.

D'ailleurs, les différentes études de microphysiologie cardiaque ont montré qu'il est possible de distinguer plusieurs types de potentiel d'action, différant principalement entre eux par le décours de leur plateau. Les potentiels d'action de tissu conducteur présentent un décours sigmoïde, ceux de ventricule sont parfois presque rectangulaires, ceux d'oreillette presque triangulaires. Mais tous les intermédiaires peuvent se rencontrer car les réponses varient d'une espèce à l'autre, et dans une même espèce, suivant les conditions expérimentales.

On a pensé également à mettre mieux en évidence les variations de pentes des différentes phases en considérant non le tracé lui-même, mais la dérivée des réponses cardiaques. Malheureusement, cette dérivée est très voisine du E.C.G. classique, sans lui être superposable, ce qui complique encore le problème.

Etant donné que nous étudierons surtout

les animaux "refroidis", il importe de noter ici l'évolution des électrogrammes avec l'abaissement thermique, ce qui a été étudié par CORABOEUF, KAYSER et GARGOUIL en 1956 (31), GARGOUIL et CORABOEUF en 1957 (49) (fig. 6).

CHEZ LE COBAYE (*Cavia porcellus* L.) :

La comparaison des tracés obtenus aux environs de 37°, 30° et 20° montre que :

- La forme essentielle du potentiel d'action ventriculaire n'est pas sensiblement modifiée par l'abaissement de température.

- La phase 0 de dépolarisation possède une amplitude sensiblement constante, sa durée n'augmente que faiblement avec l'abaissement thermique.

- La phase 1 n'est visible pour aucune des températures expérimentales.

- La phase 2 ou "plateau" s'allonge sensiblement avec l'abaissement thermique, et corrélativement la pente de cette partie du tracé diminue.

- La durée de la phase 3 augmente avec l'abaissement de la température et, de la même façon, sa pente est moins rapide en hypothermie.

Le tracé externe présente une onde R dont l'amplitude ne varie pas sensiblement avec l'abaissement thermique, T voit son amplitude diminuer et sa durée augmenter (aplatissement de T en hypothermie).

Les relations temporelles entre tracés internes et externes sont identiques à chaque température. Q.R.S. est contemporain de la dépolarisation ventriculaire, l'onde T se déplace avec la phase 3 de repolarisation rapide. Elle est d'autant plus ample que cette phase présente une pente plus rapide.

CHEZ LE RAT. (*Rattus norvegicus* L.)

L'enregistrement de l'électrogramme interne montre une modification importante

et spectaculaire de la forme des potentiels d'action apparaissant avec l'abaissement de la température centrale ou péricardique.

En effet, la réponse ventriculaire présente chez le Rat une silhouette triangulaire à 37° C., tandis que pour des températures inférieures à 30° C., les phases de repolarisation ne présentent plus, comme précédemment, des pentes identiques.

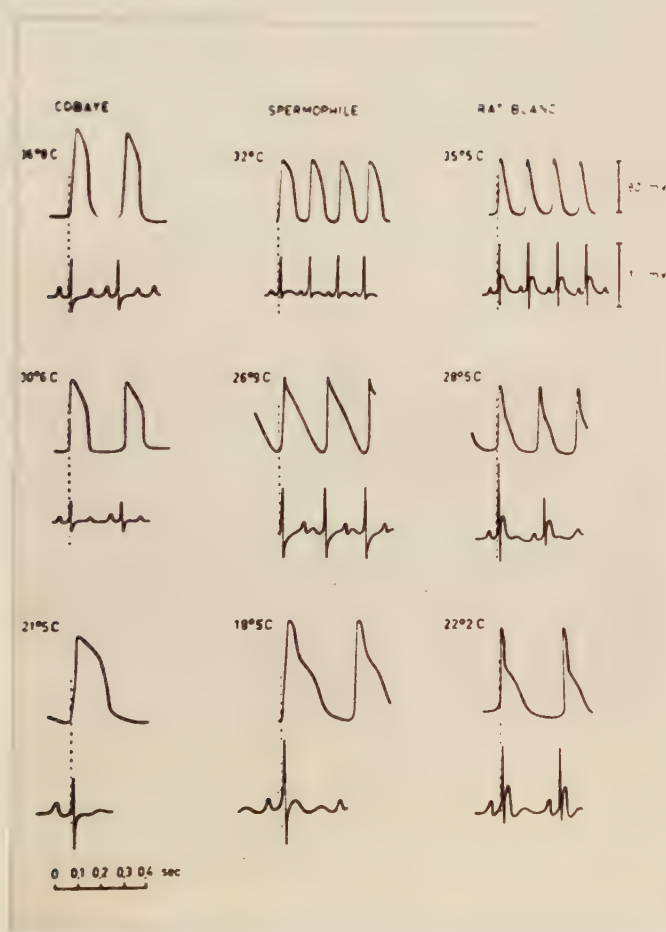
Le tracé présente maintenant une phase 1 parfaitement individualisée.

De même, on peut décrire une phase 2 ou "plateau" invisible à 37°. Ce plateau s'allonge parallèlement à l'abaissement thermique et son amplitude est d'autant plus faible que la température est plus basse.

La repolarisation terminale ou phase 3 se ralentit avec le refroidissement. La phase 1 se trouve démasquée par l'hypothermie, alors que le plateau diminue d'amplitude. La durée de cette phase n'augmente pas de la même manière que celle des autres phases. Les phases 2 et 3 sont en effet plus affectées par l'abaissement thermique que les phases 0 et 1. La fin de la phase 2 est déterminée par l'intersection des tangentes aux points d'inflexion des phases 2 et 3. Par exemple, quand la température passe de 36° à 17°, la phase 1 passe de 14 ms à 18 ms, sa durée augmente de 30 %, la phase 2 passe de 20 ms à 30 ms, soit 50 % d'augmentation, la phase 3 passe de 80 ms à 180 ms, soit 117 % d'augmentation.

Sont observées simultanément, des variations du E.C.G. qui à "basse température" montre, parallèlement à l'électrogramme interne, deux accidents lents : le premier accident correspond à la phase descendante de la pointe du potentiel d'action (phase 1), le second à la phase 3 de repolarisation. L'espace séparant ces deux accidents lents coïncide avec le plateau ou phase 2. Le second accident lent diminue

Fig. - 6



Evolution des électrogrammes cardiaques avec l'abaissement thermique chez le Cobaye, le Spermophile et le Rat.

(D'après CORABOEUF, KAYSER et GARGOUIL).

d'amplitude parallèlement à l'abaissement de la température et à la diminution de la pente de la phase 3 du tracé interne. De la même manière, l'espace compris entre la première onde lente et le second accident lent augmente avec l'hypothermie.

Le synchronisme des électrogrammes interne et externe a été vérifié de nombreuses fois avec un automate électronique et à l'oscillographe à double canon.

CHEZ LE SPERMOPHILE (*Citellus citellus*, OKEN).

Sous l'influence des variations thermiques, le Spermophile a un comportement cardiaque intermédiaire entre celui du Cobaye et du Rat.

Sur l'animal "refroidi", les tracés internes montrent une pointe suivie d'un plateau, mais ce décrochement ne se produit que pour des températures voisines de 22° alors que chez le Rat il apparaît dès 30°.

Le plateau (phase 2) s'abaisse comme précédemment avec l'hypothermie, démasquant la phase 1, l'allongement des phases 2 et 3 est plus important que celui des phases 0 et 1, la pointe s'allonge moins avec le froid que le plateau et la phase 3 qui le suit.

Dès que le potentiel d'action se trouve en quelque sorte dédoublé, deux accidents lents correspondant aux phases 1 et 3 apparaissent sur l'électrogramme externe, le premier accident augmente d'amplitude au fur et à mesure que la température diminue tandis que l'inverse s'observe pour le second accident.

EXPERIMENTATION.

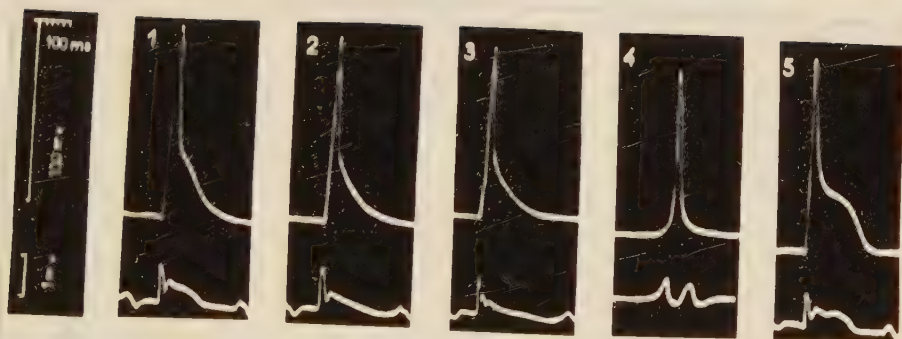
BINET, STRUMZA et Collaborateurs ont déjà montré, dans leurs remarquables travaux (6 à 10), l'influence de l'anoxie sur l'électrocardiogramme du Chien. Utilisant la technique des microélectrodes, nous nous sommes attaché à l'étude des électrogrammes internes (E.C.I.), comparativement aux E.C.G., cherchant à vérifier l'hypothèse selon laquelle le métabolisme intervient au niveau de la repolarisation cardiaque ; ces phénomènes doivent théoriquement se traduire par des variations importantes de l'amplitude du "plateau".

Parmi les animaux utilisés (Rat, Cobaye, jeune Chien), le Rat s'est révélé un matériel particulièrement sensible.

Nous avons ensuite essayé de modifier les conditions expérimentales associées à l'anoxie : ainsi, nous avons étudié l'action de l'Adréraline sur le cœur de Rat asphyxique. Cette étude avait déjà été entreprise sous un autre aspect par BINET et STRUMZA (10) chez le Chien, qui montraient que cette substance renforce la contraction du cœur asphyxique. D'autre part, GARGOUIL, CORABOEUF TRICOCHÉ et WALLON (55) ont étudié l'action de la sécrétion thyroïdienne chez le Rat anoxié.

Enfin, toujours sur des animaux refroidis, Rats et Cobayes, nous avons étudié l'action de quelques inhibiteurs du métabolisme parmi lesquels plus particulièrement le cyanure de potassium.

Fig. - 7



E.C.I. du Rat à 22°. Enregistrement continu sur oscillographe à couple canon. Les tracés supérieurs correspondent à l'activité intracellulaire, les tracés inférieurs représentent le E.C.G. (dérivation langue-anus).

- 1 - Electrogramme du Rat à 22°
- 2 - Même Rat à la 12ème minute d'anoxie
- 3 - à la 13ème minute d'anoxie.
- 4 - à la 15ème minute d'anoxie.
- 5 - au début de la réoxygénation, présence d'un over-shoot.
(d'après GARGOUIL).

I. - ETUDE DE L'EVOLUTION DES POTENTIELS ELECTRIQUES CARDIAQUES AU COURS DE L'ANOXIE CHEZ QUELQUES ANIMAUX EN HYPOTHERMIE.

CHEZ LE RAT BLANC (*Rattus norvegicus*, famille des Muridae, Ordre des Rodentia), l'hypothermie, comme nous l'avons vu, présente l'avantage de mettre en évidence un "plateau" net. La bradycardie qui l'accompagne permet un meilleur enregistrement.

Le E.C.I. est modifié, en général, dès la dixième minute après l'arrêt de la pompe à respiration artificielle (il s'agit d'une asphyxie avec hypercapnie). L'amplitude du plateau diminue progressivement pendant quelques minutes, puis cette chute s'accélère, l'amplitude du plateau étant pratiquement nulle à la 15^{ème} minute d'asphyxie. Les potentiels d'action présentent alors un décours filiforme (fig. 7-n°4). L'anoxie peut ainsi être prolongée, sans inconvénient pour le cœur jusqu'à la 20^{ème} minute. La réoxygénation restaure rapidement le plateau, la pente de la phase 2 devenant plus faible, et au contraire, celle de la phase 3 s'accéléralant. Ceci se traduit par un plateau plus "bombé", dont l'ampleur devient temporairement supérieure à celle des potentiels d'action du début de l'expérience (fig. 7-n°5). Cet "over-shoot" est visible sur les tracés pendant une trentaine de secondes. L'électrogramme interne présente à nouveau, après ce délai, un décours caractéristique de la température péri-cardiaque, strictement identique à celui enregistré avant l'asphyxie. Plusieurs asphyxies consécutives (jusqu'à cinq), séparées par de courts temps de réoxygénation (quelques minutes) n'altèrent pas sensiblement l'allure des potentiels intracellulaires, le phénomène asphyxique étant entièrement réversible si les temps d'anoxie ne dépassent pas

quinze minutes.

Il est toutefois nécessaire de signaler que les asphyxies répétées diminuent les temps s'écoulant entre le début de l'asphyxie et l'apparition de la réponse de décours "exponentiel". Ainsi, lors d'une de nos expériences, nous avons obtenu les chiffres suivants :

-1ère asphyxie :-	15 minutes	Réoxygénation : 5 minutes
-2ème asphyxie :	14 minutes	Réoxygénation : 5 minutes
-3ème asphyxie :	12 minutes	Réoxygénation : 5 minutes
-4ème asphyxie :	7 minutes	Réoxygénation : 5 minutes
-5ème asphyxie :	2 minutes.	

En séparant chaque asphyxie par des temps de réoxygénation plus longs, le moment de l'apparition de la réponse de décours "exponentiel" ne varie pas sensiblement avec le nombre des asphyxies successives.

Les tracés externes présentent deux ondes lentes, l'amplitude de la seconde évolue dans le même sens que celle du plateau. Les tracés sont fortement modifiés par l'asphyxie prolongée, l'onde P s'inverse généralement à la 12ème minute. Quinze minutes de réoxygénation sont nécessaires pour observer la réinversion de l'onde auriculaire, alors que quelques secondes de respiration artificielle suffisent à restaurer le complexe ventriculaire, bien qu'il se soit fortement modifié à la quinzième minute d'asphyxie.

DISCUSSION DES EXPERIENCES.

L'évolution des tracés internes au cours de l'anoxie hypercapnique confirme l'hypothèse selon laquelle une perturbation

du métabolisme entraîne des modifications de l'amplitude du plateau. L'anoxie annule en effet ce plateau, tandis que la réoxygénation permet une restauration des phénomènes électriques au niveau de la fibre ventriculaire. Cet effet se montre parfaitement réversible quant à la forme du potentiel d'action. Toutefois, les temps nécessaires à l'apparition des phénomènes asphyxiques diminuent avec les anoxies successives si la réoxygénation n'est pas prolongée suffisamment, comme si la cellule devait, en présence d'oxygène, éliminer des déchets ou reconstruire des éléments lui permettant de fonctionner pendant un certain temps en anoxie. L'over-shoot de réoxygénation peut être interprété comme la résultante de l'activité accrue du métabolisme, utilisant en présence d'oxygène des produits accumulés et partiellement dégradés pendant l'anoxie.

Les variations de l'amplitude et du décours de la repolarisation se retrouvent sur le tracé externe. Cette relation est identique à celle observée lors de l'abaissement thermique chez le même animal.

L'anoxie entraîne des modifications importantes du complexe ventriculaire. (fig. 7 n°5). De telles altérations, vraisemblablement liées à des troubles de conduction, sont rapidement réversibles dès le retour à l'oxygène (fig. 7-n°5).

L'inversion de l'onde P, couramment observée au cours de l'anoxie, et dont la restauration demande un temps de réoxygénation de 15 minutes environ, peut-être expliquée par un déplacement du centre de l'automatisme.

Conclusions :

Le choix d'un matériel très sensible (coeur de Rat refroidi) a permis d'obtenir des résultats particulièrement nets et favorables à la théorie reliant l'amplitude du plateau au métabolisme cellulaire.

Les autres animaux déjà étudiés dans

les chapitres précédents réagissent-ils de la même manière à l'anoxie ? Ou présentent ils entre eux des différences de comportement cardiaque ? Nous allons présenter les quelques expériences portant sur l'anoxie chez le Cobaye, puis sur le chien.

CHEZ LE COBAYE (*Cavia porcellus* L., Famille des Caviidae, ordre des Rodentia) :

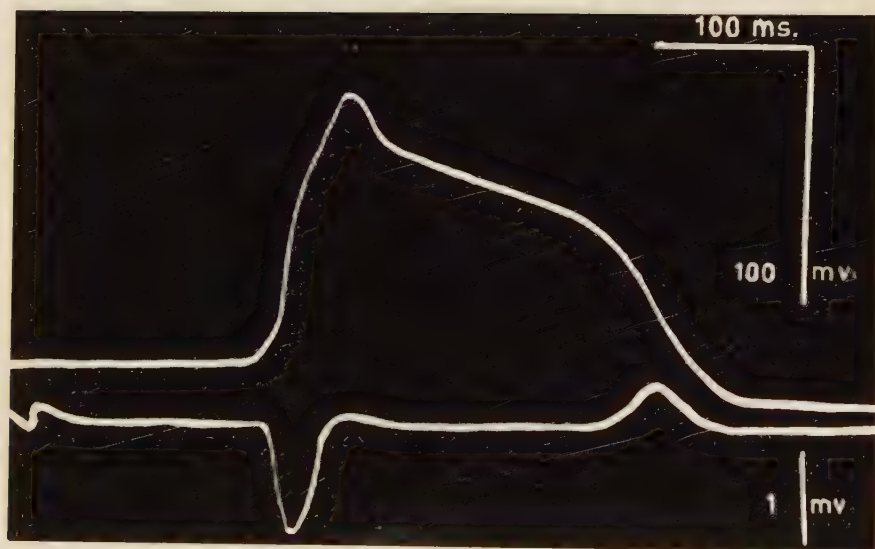
Après 20 minutes d'anoxie à basse température, (18°), le tracé intracellulaire, qui présente au départ un plateau de grande amplitude, prend une allure sigmoïde, démasquant partiellement la phase 1 du potentiel d'action. Ainsi, la réponse du Cobaye ressemble à celle obtenue chez le Rat pour une température supérieure (Fig.8). Toutefois, même en prolongeant l'asphyxie, nous n'avons jamais pu obtenir un abaissement plus important du plateau; on observe simplement une diminution importante de la pente de la phase 3 de repolarisation. De plus, après 30 minutes d'asphyxie, on observe une modification de la phase 0 du potentiel d'action : la réponse présente, dans ces conditions, un décrochement dont nous discuterons ultérieurement l'origine.

Le retour à l'oxygène restaure complètement le potentiel d'action, si toutefois, l'anoxie ne s'est pas prolongée trop longtemps.

L'électrogramme enregistré à la 20ème minute d'anoxie présente un premier accident lent, de très faible amplitude, correspondant à la phase 1 de l'électrogramme interne, le second accident lent (onde T) correspond à la phase 3, il s'aplatit par la suite progressivement au fur et à mesure que la pente de cette phase diminue (se comportant ainsi comme la dérivée mathématique de cet accident).

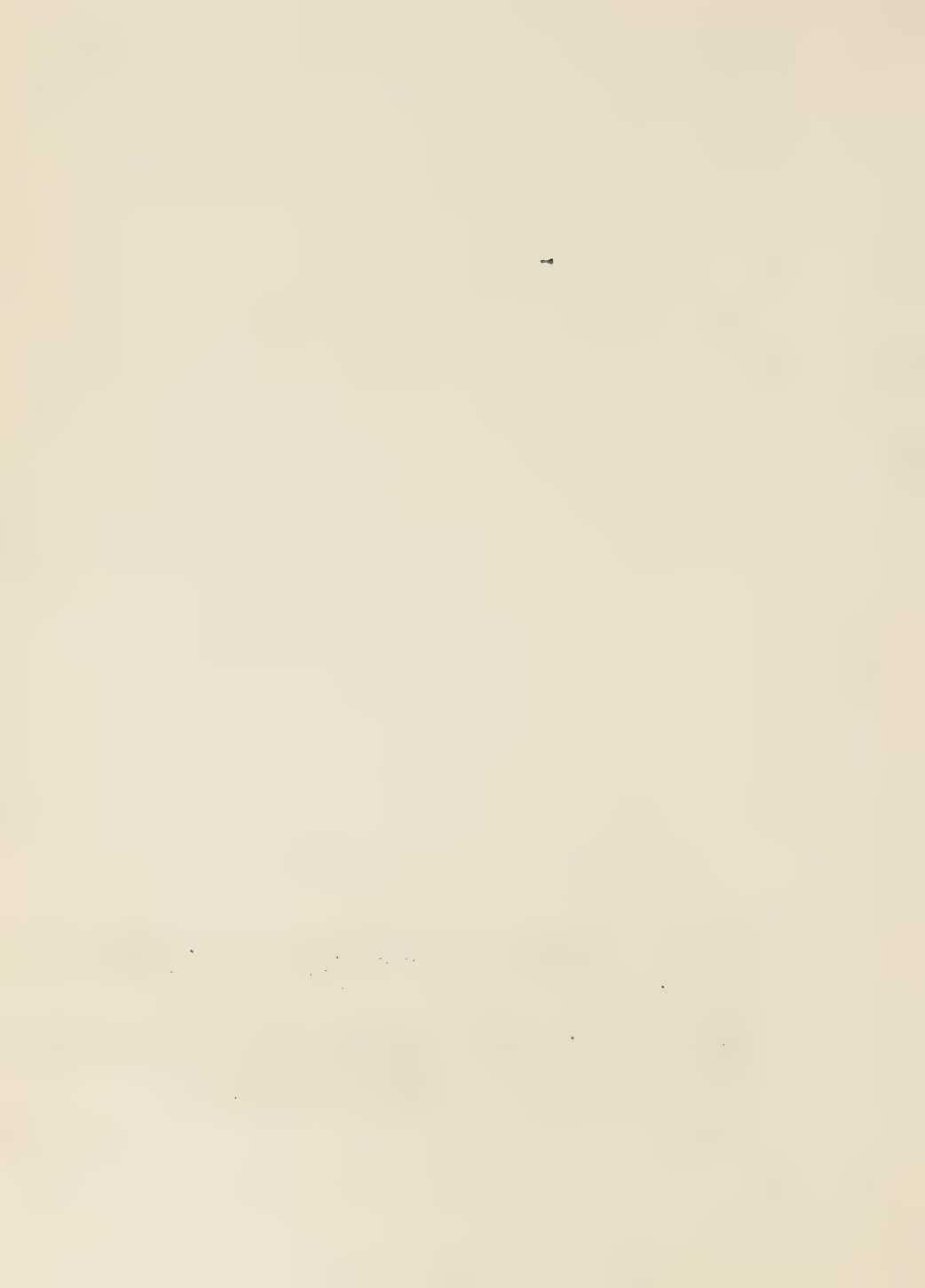
Le complexe Q.R.S. est très modifié, et élargi, l'onde R est inversée.

Fig. - 8



E.C.I. (tracé supérieur) et E.C.G. (tracé inférieur) d'un Cobaye à 20° en anoxie depuis 30 minutes.

Enregistrées sur oscillographe à double canon, avec une caméra à déroulement continu à... grande vitesse de déroulement.



L'onde P est généralement inversée et par-fois dédoublée.

Discussion des expériences.

La repolarisation chez le Cobaye en anoxie présente un décours sigmoïde identique à celui observé chez le Rat placé simplement en hypothermie.

Pour faire apparaître ce phénomène, il est nécessaire de faire intervenir à la fois l'abaissement thermique et l'anoxie. Toutefois, ces modifications ne sont jamais aussi spectaculaires, que chez le Rat. Le plateau, en particulier, ne disparaît jamais entièrement. Si l'asphyxie est prolongée, le potentiel d'action s'allonge considérablement et la fréquence diminue jusqu'à l'arrêt définitif, ceci sans jamais présenter de chute importante de l'amplitude du plateau.

Les modifications visibles sur le tracé externe traduisent la modification de la réponse interne ; apparition de deux accidents lents, l'amplitude du premier se trouvant toujours extrêmement faible.

L'inversion de R et l'élargissement de Q.R.S. peuvent être attribués à des troubles de conduction mais il n'est pas exclu qu'intervienne directement un ralentissement de la phase ascendante des activités cellulaires.

Conclusions.

Il est possible d'observer un décours sigmoïde de repolarisation chez le Cobaye comme chez le Rat, mais ce phénomène, difficile à provoquer, ne présente jamais une grande amplitude et exige pour se manifester, l'action conjuguée du froid et de l'anoxie.

CHEZ LE JEUNE CHIEN : (Canis canis L. Famille des Canidae, ordre des Fissipèdes).

A 25°, et après 17 minutes d'anoxie, on

observe des potentiels d'action dont la repolarisation présente un décours identique à celui observé chez le Cobaye dans les mêmes conditions. La phase 1 ainsi démasquée montre une amplitude peu importante qui n'évolue pas malgré l'allongement des temps d'asphyxies. Ce phénomène comme précédemment est réversible, si l'annoxie n'exède pas 20 minutes.

Il n'est pas possible d'accentuer le phénomène d'abaissement du plateau en augmentant la chute de température, car la mort survient dès l'apparition d'une température centrale voisine de 18° , le plus souvent par oedème aigu du poumon.

Les modifications du tracé interne se retrouvent sur le E.C.G.. Une première onde lente apparaît, mais cet accident présente une amplitude maximum très faible.

L'asphyxie prolongée entraîne, en général, une inversion de P et un élargissement de Q.R.S. (troubles de conduction).

Discussion.

La repolarisation présente donc un décours sigmoïde chez le Chien en hypothermie et en anoxie, mais ce phénomène ne montre jamais une amplitude aussi considérable que chez le Rat placé dans des conditions identiques.

La première onde lente visible sur le E.C.G. est certainement assimilable à celle observée par OSBORN (84) sur le Chien dans des conditions d'anoxie voisines. Toutefois le phénomène se montre réversible dans nos expériences, contrairement à ce qu'obtient cet auteur.

L'inversion de P est vraisemblablement imputable à un changement de localisation du foyer d'automatisme ou pace-maker, elle n'est d'ailleurs pas constante.

L'élargissement du complexe Q.R.S. provient sans doute de troubles de la conduction et, dans une mesure difficile à préciser, d'un ralentissement de la dépolarisation à l'échelle cellulaire.

Conclusions.

Tandis que chez certains animaux (Cobaye, Chien) on ne peut mettre en évidence d'altération profonde de la réponse cardiaque au cours de l'anoxie, chez le Rat, au contraire, les E.C.G. subissent de profondes modifications.

On peut supposer que ces modifications consécutives à l'asphyxie sont, ici encore, conditionnées par l'état des réserves cellulaires. On peut également concevoir que, suivant l'état des réserves de la cellule cardiaque, le métabolisme présente des caractéristiques différentes, utilisant suivant les conditions physiques, l'importance et la nature des équipements enzymatiques (différents d'animal à animal) des "voies métaboliques" différentes.

C'est alors que nous nous sommes demandé dans quelle mesure une substance comme l'adrénaline, capable d'augmenter l'amplitude du plateau en aérobiose, aurait une action identique sur la cellule myocardique ventriculaire anoxiée.

II. - EFFETS DE L'ADRENALINE, SUBSTANCE AUGMENTANT LE METABOLISME, SUR L'ACTIVITE ELECTRIQUE DU RAT EN HYPOTHERMIE ET EN ANOXIE.

Nous venons de voir que le plateau présenté par la réponse ventriculaire du Rat en hypothermie se montre hautement sensible à l'anoxie. Cette diminution de l'intensité du métabolisme provoque une chute du plateau conduisant à des enregistrements de décours quasi exponentiel.

Nous nous sommes demandé dans quelle mesure une substance comme l'adrénaline

pourrait entraîner une augmentation de l'amplitude de plateau ; cette substance, en effet, outre ses effets physiologiques bien connus sur le rythme et la contraction, possède la propriété d'augmenter le métabolisme dans certaines conditions ; l'injection d'adrénaline augmente les échanges chez les animaux normaux, ainsi que la consommation d'oxygène de coupes de tissus, en particulier, de coupes de tissu musculaire. En est-il de même chez l'animal en anoxie ?

Les modifications de l'activité électrique du tissu cardiaque sous l'influence de l'adrénaline ont été observées par enregistrement externe distal par BINET et STRUMZA (1952) (10), par dérivations extracellulaires unipolaires au niveau du ventricule de Chien par SIEBBENS, HOFFMAN, ENSEN, FARRELL et Mac BROOKS (1953) , (89); à l'aide d'électrodes à succion sur le tissu auriculaire par CHURNEY (1952) (16) ; par voie transmembranaire sur la fibre auriculaire du Chien, par DISTEL (1955) (41), CORABOEUF, DISTEL, BOISTEL en 1955 (25-26) ; sur la fibre ventriculaire par GARGOUIL, TRICOCHÉ, FROMENTY, CORABOEUF (52); enfin, sur la fibre de Purkinje isolée du Mouton par OTSUKA (85). Il ressort de ces travaux que l'adrénaline provoque des modifications importantes de la repolarisation cellulaire.

Chez le Rat normalement oxygéné, à 22°, le E.C.I. présente, on le sait, une pointe et un plateau bien individualisés, le E.C.G., 2 accidents lents.

L'injection de 2,5 ml d'une solution d'adrénaline au 1/200.000 ème modifie l'amplitude du plateau dans le sens d'un accroissement. Ce phénomène est observé après un temps de latence de quelques secondes.

Nous nous sommes demandé si l'adrénaline serait active également sur la ré-

ponse ventriculaire présentant un décours exponentiel (fig. 8). La respiration artificielle est stoppée. A la 15^{ème} minute d'asphyxie, lorsque le potentiel d'action présente son décours caractéristique, nous injectons 1 ml de la même solution d'adré-

haliné 2×10^{-5} . Après un court temps de latence, le plateau caractéristique réapparaît, et ceci pendant 1 minute environ. Simultanément, le E.C.G. qui ne présentait qu'un seul accident après l'onde R (fig. 9 - D₁) en laisse apparaître un second, T, contemporain de la r-polarisation rapide 3 (fig. 9 - D₂).

Les modifications obtenues se montrent dans tous les cas, réversibles, l'adrénaline étant vraisemblablement rapidement métabolisée.

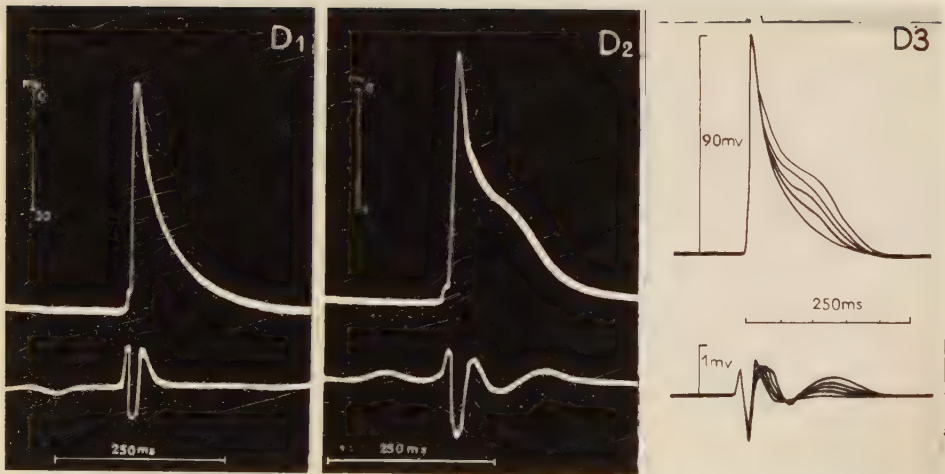
Nous pouvons donc noter que l'adrénaline se montre active en l'absence d'oxygène. En outre, dans la mesure où l'adrénaline augmente le métabolisme cellulaire, ces observations confirment l'hypothèse de départ selon laquelle l'amplitude du plateau est proportionnelle à l'intensité du métabolisme.

III. - ETUDE DE L'ELECTROGRAMME EXTERNE DU RAT ETHYROÏDE COMPARE A CELUI DU RAT NORMAL SOUS L'ACTION COMBINEE DE L'HYPOTHERMIE ET DE L'ANOXIE.

Nous rapportons brièvement ici, en raison de son intérêt le travail de GARGOUIL sur le rôle de la thyroïde dans l'électrogénèse cardiaque chez le Rat.

Utilisant 8 Rats éthyroïdés depuis 15 jours au moins (afin que toute l'hormone thyroïdienne au niveau des tissus soit éliminée), et 8 Rats normaux, il étudie comparativement ces animaux deux à deux

Fig. - 9



On voit en D₁ : E.C.I. et E.C.G. d'un Rat en hypothermie (22°) et en anoxie. En D₂, l'enregistrement effectué dans les mêmes conditions, après injection de 1 ml d'adrénaline 2×10^{-5} .

dans des conditions identiques de température et d'oxygénation. Les E.C.G. en dérivation langue-anus sont enregistrés simultanément au cours des asphyxies et et des réoxygénations successives.

Le Rat témoin montre un électrogramme très modifié à la 15ème minute d'asphyxie; le complexe Q.R.S. indique un électrogramme interne de décours exponentiel; on observe également une dissociation auriculo-ventriculaire.

- L'électrocardiogramme est de plus en plus modifié au cours des anoxies successives.

- La réoxygénation de 5 minutes n'est pas suffisante pour restaurer le E.C.G.

Le Rat éthyroïdé ne montre pratiquement pas de modifications des tracés au cours des deux premières asphyxies. On note simplement une bradycardie lors de la première et un rythme plus rapide pendant la seconde. La troisième asphyxie de 15 minutes a entraîné une modification du tracé indiquant une altération de la réponse ventriculaire. (baisse de l'amplitude du plateau).

- Les réoxygénations de 5 minutes restaurent complètement l'électrocardiogramme (fig. 10).

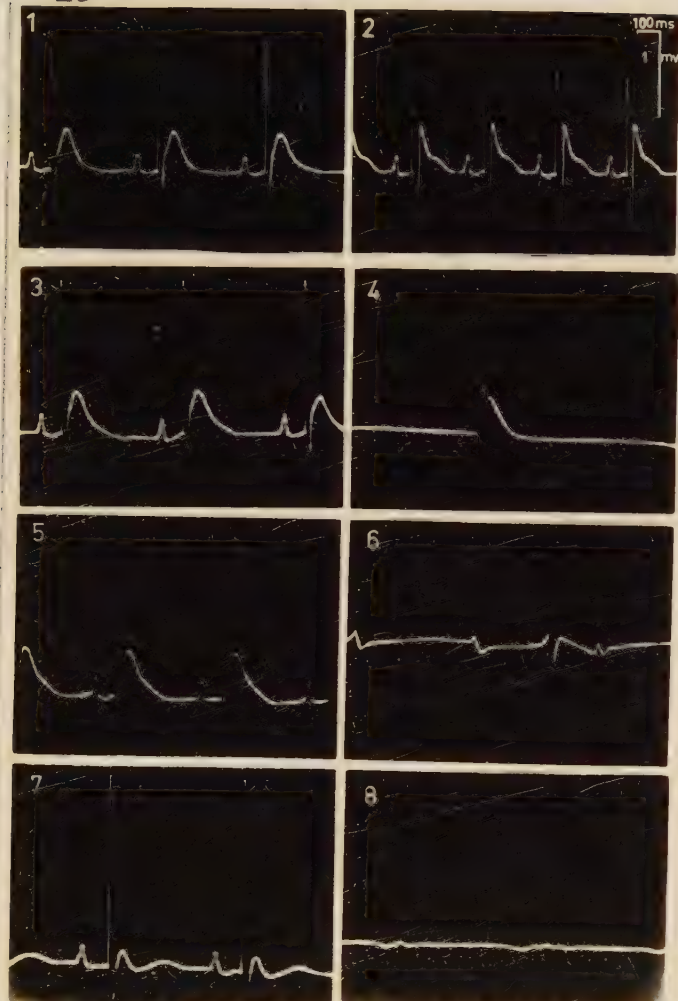
- Chez certains animaux, 40 minutes d'asphyxies sont nécessaires pour obtenir une réponse ventriculaire très modifiée.

- On observe constamment une augmentation importante de l'onde R pendant l'asphyxie, cette augmentation se maintient un certain temps pendant la réoxygénation.

Discussions et Conclusions :

Le coeur de Rat éthyroïdé se montre considérablement plus résistant que le coeur du témoin. Ceci pourrait s'expliquer par l'existence d'un métabolisme moins élevé au niveau de la cellule cardiaque et de ce fait

Fig. - 10



Enregistrement de l'électrocardiogramme du Rat pendant l'anoxie.

- 1- Chez le Rat éthyroïdé à 24°, au début de l'expérience.
- 2- Chez le Rat normal à 24°, au début de l'expérience.
- 3-5-7- Chez le Rat éthyroïdé pendant 3 anoxies successives.
- 4-6-8- Chez le Rat témoin aux mêmes instants que les précédents.

la présence de réserves plus importantes. Il faut noter que le cœur du Rat éthyroïdé qui est, sous oxygénation normale, plus lent que le témoin ne ralentit guère sous anoxie, alors que le rythme de ce dernier diminue de façon considérable. Ainsi, la résistance à l'anoxie du cœur du Rat éthyroïdé semble liée aux conditions métaboliques cellulaires plutôt qu'à une bradycardie au moment de l'asphyxie. Nous avons parfois constaté que le cœur du Rat éthyroïdé ne montrait des manifestations asphyxiques qu'après 40 minutes de privation d'oxygène. Le Rat témoin présentait les mêmes modifications après 15 minutes seulement.

Ces observations ont fait envisager à l'Auteur l'utilisation possible des anti-thyroïdiens ou antithyroxiniens en clinique chirurgicale, de telles substances pouvant éventuellement prolonger le temps d'arrêt cardiaque. Des expériences effectuées sur le Rat ont permis de savoir si le tissu cortical bénéficiait également de l'action de la thyroïdectomie, et ceci par enregistrement électrocorticographique. Ces expériences indiquent que les cellules nerveuses corticales de l'animal éthyroïdé se montrent plus résistantes à l'anoxie ; le temps gagné n'est cependant pas supérieur à 3 minutes, ce qui permet de penser que la sécrétion thyroïdienne intervient beaucoup moins dans le métabolisme cérébral que dans le métabolisme cardiaque.

IV. - ACTION DE QUELQUES INHIBITEURS DU METABOLISME SUR LES ELECTROGRAMMES CARDIAQUES.

Utilisant le nerf de Seiche,
CHALAZONITIS et ARVANITAKI (15), en 1955
décrivent l'évolution des pentes des phénomènes de dépolarisation et de repolarisation

sous l'influence des inhibiteurs spécifiques ou non spécifiques du métabolisme ; ainsi le SH_2 , le CNH ou CN^- , diminuent les phases ascendantes et descendantes du potentiel d'action (avec une réversibilité imparfaite), en liaison, semble-t-il avec, une diminution de l'activité des déshydrogénases.

Les narcotiques polaires tels que chloral, cocaïne, ou les narcotiques indifférents (ether, chloroforme) diminuent les pentes de dépolarisation et de repolarisation d'une manière réversible. Ceci semble lié à une réduction des cytochromes et ainsi de l'oxygène disponible.

L'ion Cadmium bloque les groupements thiol, entraînant la diminution du cytochrome dans l'axone, ce qui se traduit par une diminution de la pente des accidents du potentiel d'action.

Le CO_2 , diminue, à dose convenable, l'activité des déshydrogénases, ce qui entraîne également une diminution des pentes de la réponse électrique.

Inversement, l'activation photochimique du métabolisme en aérobose entraîne l'augmentation des pentes du potentiel d'action, tandis que l'irradiation locale de l'axone par le proche infra-rouge élève rapidement la température et augmente les pentes des phénomènes électriques. Les Auteurs remarquent que la phase ascendante se trouve moins influencée que la phase de repolarisation.

D'une manière plus générale, FENG, SCHANES, et GERARD ont montré en 1932 et 1933, que l'iodacétate rend le nerf plus sensible à l'anoxie. L'iodacétate est un inhibiteur de la tri-sephosphate-deshydrogénase. Ces travaux ont été repris par SCHANES et BROWN, et par LORENTE DE NO (77). La phloridzine, inhibiteur spécifique des phosphorylations augmente légèrement l'amplitude des potentiels d'action comme le fait une diminution du Sodium externe ; ce corps bloque-

rait le transporteur spécifique de cet ion, il modifie également les vitesses de dépolarisation et de repolarisation, et accélère la dépolarisation au cours de l'anoxie.

Nous avons pensé que, dans le cadre de notre étude, les inhibiteurs du métabolisme devaient être capable de modifier la réponse ventriculaire du Coeur de Rat, et éventuellement celle du coeur de Cobaye.

Les expériences ont été effectuées selon la technique habituelle : animaux en hypothermie, sous respiration artificielle, enregistrement des E.C.I. et E.C.G.. Des substances inhibitrices sont injectées par la voie veineuse en solution dans du liquide physiologique (Mac EWEN).

La première substance étudiée est le cyanure de potassium, inhibiteur des deshydrogénases.

Chez des Rats de 180 à 220 g. à une température centrale de 23 à 24°, une dose de 1,5 mg. provoque une chute du "plateau" de la repolarisation cardiaque, visible sur le tracé externe. Les E.C.I. présentent alors un décours semblable à celui observé pendant l'anoxie chez le même Animal. Dans ces conditions, le phénomène se montre réversible. La réversibilité semble accélérée par l'inhalation du contenu d'une ampoule de nitrite d'amyle, placée en parallèle dans le circuit respiratoire externe.

Chez le jeune Cobaye (250 à 300 g. environ), en hypothermie (23°), une injection de 2,2 mg. de cyanure de potassium, provoque une tachycardie (fig. 11 n°2), puis une bradycardie, accompagnée de modifications du décours de la réponse ventriculaire. Le plateau, habituellement de grande amplitude, s'abaisse considérablement. Les tracés présentent alors une allure sigmoïde (fig. 11 n° 3) identique à celle enregistrée chez le Rat en hypothermie. L'amplitude

de ce plateau s'annule par la suite et les potentiels d'action deviennent "filiformes" (fig. 11 n° 4), semblables à ceux enregistrés chez le Rat en hypothermie et anoxie (fig. 7). Le phénomène est réversible et la contraction cardiaque reste énergique. Une dose plus importante de cyanure de potassium (double, ou triple de la dose entraînant des modifications réversibles), provoque un arrêt cardiaque, mais dans ces conditions, le cœur se montre encore stimuable.

Le nitrure de Sodium (azide de Sodium), en solution dans du Mac EWEN, injecté par voie intraveineuse à la dose de 1 mg., provoque chez le Rat en hypothermie une chute du plateau. Les potentiels d'action présentent sur l'E.C.I., des décours exponentiels typiques de l'anoxie, et un E.C.G. analogue au E.C.G. d'anoxie.

La phloridzine, inhibiteur de certaines phosphorylations, injectée suivant la même technique, ne nous a pas permis d'obtenir des modifications très nettes ; en effet, cette substance n'est immédiatement active qu'à des concentrations très élevées, qui conduisent à l'utilisation de solutions de caractère physicochimique fortement anormal.

Il en est de même pour le thiosulfate de sodium. Ces substances, en effet, ne sont injectées en quantité suffisante qu'en solution hypertonique dans du Mac EWEN, ou en solution isotonique, mais en modifiant de ce fait complètement la concentration ionique de la solution injectée, et par conséquent, du sang qui traverse le cœur.

Discussion et Conclusions :

Ainsi, certains inhibiteurs du métabolisme entraînent des modifications de la réponse ventriculaire cardiaque chez le Rat, conformément à l'hypothèse selon laquelle une baisse de ce métabolisme provoque une diminution de l'amplitude du plateau de la repolarisation cellulaire. Ces modifications

sont identiques à celles observées chez cet animal pendant l'anoxie.

Chez le Cobaye en hypothermie, il n'avait pas été possible jusqu'ici, d'observer des réponses de décours sigmoïde caractérisé, au cours de l'anoxie. L'acide cyanhydrique, au contraire, permet d'obtenir de telles réponses. Le plateau peut ensuite disparaître complètement, comme nous l'avons observé chez le Rat anoxié, et l'on enregistre alors des électrogrammes internes à décours "filiforme".

Nous avons pensé que de telles réponses pouvaient ne pas correspondre à un potentiel cellulaire propagé, mais à la superposition d'un potentiel d'action "filiforme" et d'un potentiel local d'origine voisine se manifestant au niveau de l'électrode d'enregistrement par propagation électrotonique.

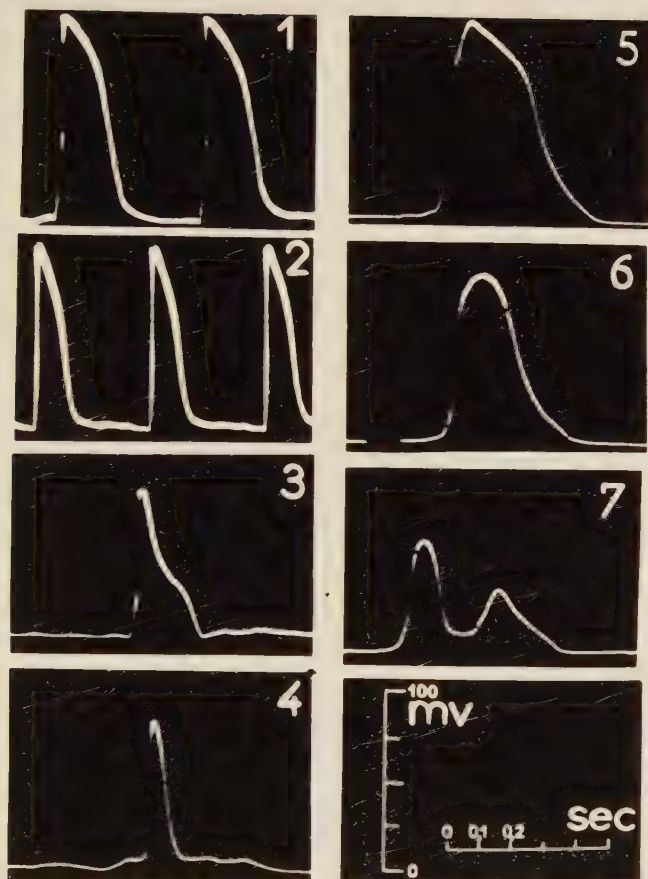
S'il en est ainsi, un déplacement de la microélectrode devrait altérer le tracé. Or, ce phénomène ne s'observe pas. On peut donc penser qu'il s'agit d'un tracé non composite correspondant à l'activité propagée réelle de la cellule cardiaque dans ces conditions expérimentales.

Les potentiels ventriculaires sigmoïdes n'apparaissent en tous cas plus comme caractéristiques du coeur de Rat en hypothermie, mais bien plutôt comme caractéristiques de certains états métaboliques de la cellule cardiaque. Celle-ci aurait simplement chez le Rat une activité électrique plus sensible aux variations du métabolisme.

Lors de cette série d'expériences, nous avons également obtenu par stimulation électrique du coeur de Cobaye à 23°, intoxiqué par le cyanure de potassium, des réponses à phase ascendante lente.

Nous avons déjà signalé que la phase d'établissement de la réponse électrique nerveuse coïncide avec une importante aug-

Fig. - 11



Action du cyanure de potassium sur le Potentiel d'action cardiaque d'un Cobaye soumis à l'action du froid (23°), après injection de 2,2 mg. de CNK.

8-Etalonnage

1-2-3-4-Coeur battant spontanément

5-6-7-Stimulation électrique du coeur.

5/. Après une première stimulation.

6/. Après une 2ème stimulation séparée d'au moins 3 secondes de la première. - 7/. Lorsque les tps de stimulation se rapprochent de plus de 3 secondes, la fibre myocardique ventriculaire répond, ainsi, une fois sur deux.

mentation spécifique de perméabilité pour les ions Na^+ (62 bis). Une dépolarisation faible se solde par l'apparition d'un courant électrique dirigé de l'intérieur vers l'extérieur de la fibre, et qui ne peut se maintenir spontanément. Une dépolarisation plus importante peut (atteinte du seuil d'excitabilité) se solder par l'apparition d'un fort courant dirigé de l'extérieur vers l'intérieur. Ce courant, dû à un passage d'ions Na^+ , atteint très vite une valeur maximum (point d'inflexion de la phase ascendante), puis diminue progressivement pour s'annuler au sommet du potentiel d'action. Or HODGKIN et HUXLEY ont établi en 1952 (64 bis), qu'en ce qui concerne la réponse électrique des nerfs de la Seiche ou du Calmar (axone géant de *Sepia* ou de *Loligo*) l'accroissement de perméabilité pour le sodium dépend de la différence de potentiel qui existait, avant l'activité, aux bornes de la membrane excitable. C'est-à-dire que si l'on dépolarise une fibre, on doit s'attendre à enregistrer une phase ascendante ralentie.

C'est précisément ce que l'on peut observer au niveau du tissu conducteur du cœur. Des expériences, effectuées par S. WEIDMANN (98), à l'aide de la technique dite du "voltage clamp", ont montré que la vitesse de la phase ascendante du potentiel d'action était d'autant plus grande que le potentiel de membrane imposé à la fibre pendant une cinquantaine de millisecondes était lui-même plus élevé. La relation, établie par cet auteur, conduit à une courbe sigmoïde la vitesse étant nulle pour des potentiels de membrane de 50 mV environ, et étant maximum au dessus de 90 mV. La demi-vitesse maximum se situe aux environs de 70 mV.

Mais le problème se pose évidemment de savoir si la vitesse de la phase ascen-

dante, qui dépend de la polarisation cellulaire, ne dépend que d'elle ou peut encore varier, à potentiel de membrane égal, sous l'influence d'autres facteurs. Ce problème a été étudié par S. WEIDMANN qui a recherché si la courbe sigmoïde obtenue sur le tissu normal restait inchangée lorsqu'on fait varier la concentration du milieu extérieur en ions potassium ou encore lorsqu'on interroge la fibre cardiaque à différents stades de sa période de récupération, c'est-à-dire à différents instants du plateau du potentiel d'action ou de la diastole électrique. L'expérience a montré que, dans tous ces cas, la relation vitesse de la phase ascendante/potentiel de membrane imposé, restait strictement semblable à elle-même.

Ces travaux, recoupant et complétant ceux de HODGKIN, conduisent à la conclusion que, sur le tissu cardiaque comme sur le tissu nerveux, seule la valeur absolue de la polarisation cellulaire paraît influencer la vitesse de la phase ascendante du potentiel d'action.

En d'autres termes, il ne paraissait guère possible d'enregistrer des réponses à phase ascendante s'établissant lentement sur une préparation de tissu cardiaque à polarisation élevée.

C'est d'ailleurs ce que les physiologistes avaient toujours vérifié jusqu'ici. En effet, WOODBURY, HECHT et CHRISTOPHERSON (106) en 1951, BURGEN et TERROUX (13-14) en 1953 par exemple, ont signalé que sur certaines préparations de ventricule de Grenouilles ou d'oreillettes de Chat à bas potentiel de membrane, l'on obtenait des phases ascendantes lentes et des inversions de potentiel de faible amplitude, ce second phénomène étant la conséquence du premier. Par contre, (6) sous l'action d'un agent hyperpolarisant, tel que l'acétylcholine pour le tissu auriculaire, on observe une augmentation nette de la vitesse maximum de la phase ascendante de la

réponse.

Enfin, il est d'observation courante (18-23-27), que tous les agents physiques ou pharmacodynamiques qui produisent une dépolarisation ou une élévation du seuil d'excitabilité, c'est-à-dire dans ce dernier cas, une élévation du niveau d'apparition du courant ionique vers l'intérieur de la fibre, provoquent une diminution de l'amplitude de la réponse comme conséquence de la diminution de vitesse de la phase ascendante.

C'est pourquoi l'observation, au niveau du tissu cardiaque, de potentiels d'actions de grande amplitude à phase d'établissement lent pouvait être considérée comme hautement improbable. De tels potentiels d'action ont cependant été enregistrés.

- Une première série d'observations a été effectuée par CORABOEUF et Coll. en 1956 (110) sur du tissu ventriculaire isolé de Cobaye, soumis à l'anoxie et à l'action du froid.

- Une seconde série d'observations effectuée dans le cadre du présent travail a été réalisée sur le tissu ventriculaire de Cobaye in situ, soumis à l'action du cyanure de potassium. L'apparition de réponses à phases ascendante lente est un phénomène tardif, survenant après les autres modifications majeures du E.C.I., caractéristiques de phénomènes accentués d'inhibition métabolique telles que P.A. "sigmoïdes" ou "filiformes".

Ces réponses à établissement lent sont d'amplitude pratiquement normale puisqu'elles atteignent 110 mV (fig. 11 n°5-6-7). La vitesse maximum de la phase ascendante (au point d'inflexion) est difficile à établir exactement dans nos expériences, des enregistrements à grande vitesse de balayage n'ayant pas été réalisés. On peut toutefois la situer approximative-

ment entre 10 et 30 volts par seconde. Cette valeur est extrêmement faible, de l'ordre de vingt fois plus basse que celle enregistrée par WEIDMANN sur le tissu conducteur du cœur de Veau. Elle correspondrait sur ce tissu à des potentiels de membrane compris entre 50 et 60 mV, tandis que le potentiel de membrane pour une réponse de 110 mV est de l'ordre de 75 à 80 mV. Quant à la valeur du potentiel d'action correspondant à un potentiel de membrane de 60 mV, elle est, toujours selon le même auteur, de 50 mV seulement.

Ceci montre qu'il n'y a nul moyen, semble-t-il, de concilier les résultats obtenus sur le tissu conducteur normal et sur le tissu myocardique ventriculaire soumis à l'action du cyanure de potassium.

Il peut s'agir d'une différence entre tissu conducteur et tissu ventriculaire. D'autres différences ont en effet déjà été signalées entre ces deux tissus ; par exemple la faible sensibilité du second, dans certaines conditions, à l'absence des ions Na^+ (86). Or, dans le cas présent, c'est précisément encore le système du transporteur de sodium qui réagit différemment (le tissu conducteur, soumis à l'action du cyanure ne paraît pas conduire pour sa part à des réponses "lentes" de grande amplitude (CORABOEUF et BOISTEL, (résultats non publiés)).

On peut imaginer que le transporteur de Na^+ est freiné dans son parcours transmembranaire par l'action du cyanure ou encore que l'accrochage ou le décrochage des ions Na^+ à son niveau se trouvent, du fait de cette action, considérablement ralentis.

L'on peut également imaginer que d'autres phénomènes, entièrement différents, entrent en jeu au moment du développement de cette nouvelle phase ascendante après inhibition et disparition complète du "système à Na^+ ". Une telle hypothèse à première vue gratuite et surprenante est appuyée par le

fait que le plateau de la réponse du tissu conducteur peut, dans certaines conditions, se détacher de la pointe et se comporter comme une entité plus ou moins indépendante de celle-ci, disparaissant ou réapparaissant sans qu'elle se modifie. De tels tracés ont été obtenus par WEIDMANN et CORABOEUF. Ils montrent un plateau qui s'élève jusqu'à 50 ou 60 mV au dessus du niveau de polarisation diastolique, à une vitesse excessivement lente.

Il est peut-être possible dans ces conditions, d'imaginer que, dans le cas du coeur intoxiqué au cyanure, la pointe ayant totalement disparue, nous trouvons en présence d'un plateau isolé, d'amplitude maximale (100 à 110 mV) comme elle l'est presque toujours chez le Cobaye. L'enregistrement de telles réponses accentue la différence, déjà montrée en plusieurs occasions entre le tissu conducteur et le tissu musculaire. Ce dernier, doué d'un plateau de très grande amplitude, qui ne peut sembler-il nullement être considéré comme un allongement de la pointe "sodique", pose des problèmes nombreux qui compliquent singulièrement la théorie ionique de l'activité et l'obligent à faire intervenir plus directement encore le métabolisme au niveau des phénomènes électriques cellulaires.

CONCLUSIONS.

Diverses recherches antérieures ont conduit à formuler l'hypothèse selon laquelle le métabolisme peut exercer une influence sur l'activité électrique des tissus cardiaques.

Nous avons, dans le présent travail, vérifié cette hypothèse dans des conditions expérimentales nouvelles, et nous avons précisé dans quelle mesure elle s'appliquait au cas des cellules ventriculaires de différents Mammifères.

Parmi ces Mammifères, nous avons choisi le Chien à cause du grand nombre de travaux électrocardiographiques réalisés chez cet animal. Nous avons également choisi le Rat et le Cobaye parce que le premier de ces animaux présente une activité électrique cardiaque de décours très particulier, dont l'étude a permis de préciser différents aspects de la genèse de l'électrocardiogramme.

Le second de ces animaux qui ne présente pas ces particularités a suscité la recherche des causes d'une telle différence en relation avec diverses modifications expérimentales du métabolisme. Une telle étude a permis d'étayer à nouveau l'hypothèse énoncée ci-dessus. Nous avons pu montrer qu :

- 1) Chaque accident du E.C.G., non imputable à des troubles de conduction est le reflet des phénomènes électriques cellulaires ventriculaires. Ainsi, chaque onde lente du complexe ventriculaire est contemporaine d'une phase totale ou partielle de repolarisation des cellules ventriculaires. Le segment ST correspond au "plateau" du po-

tentiel d'action monophasique, l'onde T à la chute de ce plateau, les 2 ondes lentes qui caractérisent le E.C.G. du Rât en hypothermie ou d'autres animaux anoxiés correspondent à l'existence d'un potentiel d'action cellulaire présentant 2 phases successives de repolarisation rapide. Aussi, il est indispensable de tenir compte, dans une théorie générale de l'électrocardiogramme, du décours des potentiels cardiaques ventriculaires à l'échelle cellulaire.

2) L'anoxie entraîne des modifications du décours de la repolarisation ventriculaire, particulièrement importantes chez le Rat et qui se traduisent par une diminution et même une disparition réversibles du plateau de la réponse cellulaire. Ces modifications rendent compte des altérations du E.C.G. apparaissant dans ces conditions expérimentales, hormis celles dues à des troubles de conduction.

3) L'adrénaline, chez le Rat en hypothermie et en anoxie, est capable de restaurer temporairement une activité électrique cellulaire normale avec normalisation correspondante du E.C.G..

4) Certains inhibiteurs du métabolisme (cyanure, azide, etc...) provoquent sur l'animal en hypothermie, normalement oxygéné, des altérations réversibles de l'électrogramme intracellulaire (E.C.I.) analogues à celles obtenues sous anoxie.

5) le cyanure, dans certaines conditions a permis d'obtenir des réponses ventriculaires typiques, à phase ascendante lente bien que d'amplitude sensiblement normale.

L'existence de telles réponses difficile à expliquer dans le cadre de la théorie ionique de l'activité électrique cellulaire renforce l'hypothèse d'une étroite relation entre phénomènes métaboliques et phénomènes électriques.

Ainsi, les enregistrements intracellulaires obtenus à l'aide de microélectrodes transmembranaires permettent d'apporter d'utiles précisions à l'étude de l'électrogénèse cardiaque, de préciser la signification des différents accidents du E.C.G. et d'atteindre certains aspects du chimisme cellulaire.

Vu, le Président: L.BIENET

Vu, le Secrétaire: L.BIENET

Vu et permis d'imprimer
le Recteur de l'Académie
de Paris: J.SARPAILLE.

BIBLIOGRAPHIE.

- 1 - BAYLISS, W.M., STARLING, E.H.
Monthly int. J. of anat. and Physiol.,
1892, 9, 256.
- 2 - BENOIT, P.H., CORABOEUF, E., ETZENPERGER, J.
Congr. int. Microphysiol. Comp., Paris,
Juillet 1955, 29.
- 3 - BENOIT, P.H., CORABOEUF, E.
C.R. Soc. Biol., 1955, 149, 1435.
- 4 - BIEDERMANN, W.
Elektrophysiologie, Jena,
FISCHER, G., Ed., 1895.
- 5 - BINET, L., STRUMZA, M.V.
La réanimation après anoxie
La Presse Médicale, 1951, 59, n°7,
121-124.
- 6 - BINET, L., STRUMZA, M.V., ORDONEZ, J.H.
Modifications de l'électrocardiogram
me au cours de l'anoxie aigüe chez
le Chien.
C.R. Soc. Biol., 1937, 125, 318.
- 7 - BINET, L., STRUMZA, M.V., ORDONEZ, J.H.
Coeur et Anoxie. Arch. des Mal. du
Coeur, 1938, 31, 11
- 8 - BINET, L., STRUMZA, M.V., SAMARAS, A.
Electrocardiographie au cours de la
reviviscence du coeur après arrêt par
anoxie.
C.R. Soc. Biol., 27/10/1951 .
- 9 - BINET, L., STRUMZA, M.V.
Reprise de l'activité du Coeur après
son arrêt par anoxie.
19ème Réunion de l'Assoc. des Physiol.
de langue française, Liège, 1951.
- 10 - BINET, L., STRUMZA, M.V.
Explorations électrocardiographiques
au cours de la réanimation cardiaque.
Presse Médicale, 1952, n°16, 60.

- 11 - BURDON-SANDERSON, G., PAGE, F.J.M.
J.of Physiol., 1880, 2, 384.
- 12 - BURDON-SANDERSON, G., PAGE, F.J.M.
J.of Physiol., 1879, 2, 384.
- 13 - BURGEN, A.S.V., TERROUX, K.G.
J.of Physiol., 1953, 119, 139.
- 14 - BURGEN, A.S.V., TERROUX, K.G.
J.of Physiol., 1953, 120, 449.
- 15 - CHALAZONITIS, N., ARVANITAKI, A.
Congr.int.Microphysiol.Comp., Paris,
Juillet 1955, 203.
- 16 - CHURNEY, L.
Amer.J.Physiol., 1952, 171, 516.
- 17 - CORABOEUF, E., WEIDMANN, S.
C.R.Soc.Biol., Paris, 1949, 143, 1329.
- 18 - CORABOEUF, E., BOISTEL, J.
C.R.Soc.Biol., 1953, 147, 654.
- 19 - CORABOEUF, E., BOISTEL, J.
C.R.Soc.Biol., 1953, 147, 774.
- 20 - CORABOEUF, E., de LOZE, C., BOISTEL, J.
C.R.Soc.Biol., 1953, 147, 1169.
- 21 - CORABOEUF, E., DISTEL, R., BOISTEL, J.
C.R.Soc.Biol., 1953, 147, 1757.
- 22 - CORABOEUF, E., DISTEL, R., BOISTEL, J.
J.Physiol., 1954, 46, 309.
- 23 - CORABOEUF, E., WEIDMANN, S.
Hel.Physiol., Acta, 1954, 120, 32.
- 24 - CORABOEUF, E., DISTEL, R., LAVIGNE, S.,
BOISTEL, J.
C.R.Acad.Sci., 1954, 239, 189.
- 25 - CORABOEUF, E., DISTEL, R., BOISTEL, J.
C.R.Soc.Biol., 1955, 149, 1138.
- 26 - CORABOEUF, E., DISTEL, R., BOISTEL, J.
C.R.Acad.Sci., 1955, 240, 2557.
- 27 - CORABOEUF, E., BOISTEL, J., DISTEL, R.,
C.R.Acad.Sci., 1956, 242, 1225.
- 28 - CORABOEUF, E., KAYSER, CH., GARGOUIL, Y.M.
C.R.Acad.Sci., 1956, 243, 1444.
- 29 - CORABOEUF, E.
Communication Congrès int. de
Bruxelles, 1956.
- 30 - CORABOEUF, E., OTSUKA, H.
C.R.Acad.Sci., 1956, 243, 441.

- 31 - CORABOEUF, E., KAYSER, C., GARGOUIL, Y.M.
C.R.Acad.Sci., 1956, 243, 1673.
- 32 - CORABOEUF, E., DISTEL, R., BOISTEL.
Coll.intern.Microphysiol.Comp.
Paris 1955, 67, 123.
- 33 - CORABOEUF, E., ZACOUTO, F., GARGOUIL, Y.M.,
LAPLAUD, J.
C.R.Acad.Sci., 1958, 246, 2 934.
- 34 - CORABOEUF, E., GARGOUIL, Y.M., LAPLAUD, J.,
DESPLACES, A.,
C.R.Acad.Sci., 1958, 246, 3 100.
- 35 - CORABOEUF, E., BOISTEL, J., GARGOUIL, Y.M.
LAPLAUD, J., GALAND, D.
en cours de publication.
- 36 - CORABOEUF, E., GARGOUIL, Y.M., WALLON, G.,
GALAND, G.
en cours de publication.
- 37 - COWAN, S.L.
Proc.Roy.Soc., 1934, 115, 216.
- 38 - COLE, S., et CURTIS, H.J.
J.Gen.Comp.Physiol., 1941, 24, 551
- 39 - CURTIS, H.J., et COLE, K.S.
J.Cell.Comp.Physiol., 1940, 15, 147.
- 40 - CURTIS, H.J., et COLE, K.S.
J;Cell.Comp.Physiol., 1942; 19, 135
- 41 - DISTEL, R.
Thèse de Doctorat en Médecine,
Paris 1955.
- 42 - DRAPER, M.H., et WEIDMANN, S.
J.of Physiol., 1951, 115, 74.
- 43 - DUBOUCHER, G.
Eléments d'électrocardiographie
théorique, 1952, MASSON et Cie,
Paris, 1240 - 1242.
- 44 - EINTHOVEN, W
Pflügers Arch.Ges.Physiol., 1903,
160, 472, ..
- 45 - EINTHOVEN, W.
Arch., Int. Physiol., 1906, 4, 132.
- 46 - EINTHOVEN, W.
Pflügers, Arch.Ges.Physiol., 1908,
122, 517.
- 47 - EINTHOVEN, W.
Pflügers, Arch.Ges.Physiol. 1912,

149,65

47bis EINTHOVEN, W.

The different forme of the numam
electrocardiogram and their signi-
fication. Lancet, 1912, 1, 853.

48 - FRANKENHAEUSER, B., et HODGKIN, A.L.

J. of Physiol., 1957, 137, n°2, 217

49 - GARGOUIL, Y.M., CORABOEUF, E., DUBOIS, M.,
et STRUDEL, N:

Bull. Acad. Nat. Med. Paris, 1958, 23 et
24, 644.

50 - GARGOUIL, Y.M., CORABOEUF, E.

C.R. Acad. Sci., 1957, 245, 1949.

51 - GARGOUIL, Y.M.

Diplome d'Etudes Supérieures de
Sciences, Poitiers, 1957.

52 - GARGOUIL, Y.M., TRICOCHÉ, R., FROMENTY, D.,
CORABOEUF, E.

C.R. Acad. Sci., 1958, 246, 334.

53 - GARGOUIL, Y.M.

Thèse Dr. Sciences, Poitiers, 1958

54 - GARGOUIL, Y.M., CORABOEUF, E., THIBAUT, O.,
HESSE, O., WALLON, G., STRUDEL, N.

C.R. Soc. Biol. (sous presse).

55 - GARGOUIL, Y.M., CORABOEUF, E., TRICOCHÉ, R.,
WALLON, G.

à paraître.

55 bis HERMANN H. et CIER J.F.

L'hémo dynamique périphérique de
l'organisme soumis au froid, Acta
neuro veg., SPRINGER, Wien.

56 - HODGKIN, A.L., et HUXLEY, A.F.

Nature, London. 1939, 14, 710.

57 - HODGKIN, A.L., et HUXLEY, A.F.

J. Physiol., 1945., 104, 1760.

58 - HODGKIN, A.L., et HUXLEY, A.F.

J. Physiol., 1947, 106, 341.

59 - HODGKIN, A.L., HUXLEY, A.F., et KATZ, E.

J. Physiol. 1952, 116, 424.

60 - HODGKIN, A.L., et KATZ, B.

J. of Physiol., 1949, 108, 37.

61 - HODGKIN, A.L., et KEYNES, R.D.

Abstr. XVIII th, int. Physiol. Cong.,
1950, 258.

- 62 - HODGKIN, A.L.
Arch.Sci.Physiol., 1949, 3, 151
- 62 bis HODGKIN, A.L.
Biol.Review, 1951, 26, 339
- 63 - HODGKIN, A.L., et HUXLEY, A.F.
Proc.Roy.Soc.Biol., 1952, 140, 177.
- 64 - HODGKIN, A.L., et HUXLEY, A.F.
J.of Physiol., 1952, 116, 449.
- 64 bis HODGKIN, A.L., et HUXLEY, A.F.
J.of Physiol., 1952, 116, 497.
- 65 - HODGKIN, A.L., et KEYNES, R.D.
J. of Physiol., 1957, 138, 253.
- 66 - HOFMANN, B.F., et SUCKLING, E.E.
Amer.J.Physiol., 1952, 170, 357.
- 67 - HOFMANN, B.F., et SUCKLING, E.E.
Amer.J.Physiol., 1953, 173, 313.
- 68 - HOLLENDER et WEBB, J.L.
Circulation Res.USA, 1955, 3, 604.
- 69 - KEYNES, R.D., et LEWIS, P.R.
J.Physiol., 1951, 113, 73.
- 70 - KOLLIKER, R.A., MULLER, J.
Verhandl. Physik.Med.Ges.Würzburg,
- 70 bis LAUBRY Ch., WALSER, J., DEGLAUDE, L.
Influence de l'asphyxie expérimentale sur le coeur. Bull.Acad.Med. 1932.
- 71 - LENE GRE, J., CAROUSO, G., et CHEVALLIER, H.
Electrocardiographie clinique, MASSON ed., Paris, 1954.
- 72 - LEPESCHKIN, A.
Modern Electrocardiography. WILLIAMS et WILKINS, Baltimore, 1951.
- 73 - LEWIS, TH.
The mechanism and graphic registration of the beat, Londres, 1925, SHAW and Son, Ed.
- 74 - LEWIS, TH.
Arch.Int.Med., 1922, 30, 269.
- 75 - LEWIS, TH.
Clinical Electrocardiography, OXFORD New-York, 1950.
- 76 - LING, G., GERARD, R.W.
J.cell.Comp.Physiol., 1949, 34, 383.

- 77 - LORENTE DE NO
Study of nerve, Physiol. Studies from
the Rockefeller Inst. for Med. Research,
1947, 131, 132
- 78 - MONNIER, A.M.
Arch. Int. Physiol., 1939, 48, 129
- 79 - MONNIER, A.M., BONNET, V.
Arch. Sci. Physiol., 1947, I, 91.
- 80 - MONNIER, A.M., CHOUTEAU, J.
Arch. Sci. Physiol., 1947, I, 407.
- 81 - MONNIER, A.M., CORABOEUF, E.
C.R. Soc. Biol., 1948, 40, 269.
- 82 - MONNIER, A.M.
Rev. gen. Sci., 1948, 55, 98
- 82 bis MOUQUIN
Manuel de pathologie médicale t.I :
coeur, 1945, MASSON, Ed.
- 83 - NASTUK, W.L., et HODGKIN, A.L.
J. Cell. comp. Physiol., 1950, 35; 39.
- 84 - OSBORN, J.J.
Amer. J. Physiol., 1953, 175, 389
- 85 - OSTHERHOUT, W.
Biological rev., 1931, 8, 369.
- 86 - OTSUKA, M.
Pflügers Archiv (sous presse).
- 86 bis PUECH, P.
Activité électrique auriculaire
normale et pathologique, 1956, MASSON;
Ed.
- 87 - ROUTIER, D
Le gradient ventriculaire-Acta Cardiol
..1946, I, 312.
- 88 - SCHUTZ, E.
Erg. Physiol., 1936, 38, 493.
- 89 - SIEBBENS, A.A., HOFFMANN, B.F., ENSEN, Y.,
FARRELL, J.E., et Mac BROOKS, C.
Amer. J. Physiol., 1953, 175, 1.
- 90 - SOULIE, P., VOGL, G., et NICHIOYANOPOULOS.
Arch. Mal. coeur, 1950, 43, 635
- 90 bis SOULIE P., DI MATTEO, VOGL, G., et
BARBANO G.
Arch. Mal. coeur, 1953, 46, 769.
- 91 - STRATTON
Electromagnetik Theory N.Y., 1941.

- 92 - TRAUTWEIN, W., WITT, P.
Arch. Exper. Pathol. u. Pharmacol.
1952, 216, 197.
- 93 - TRAUTWEIN, W., GOTTSEIN, U., DUDEL, J.
Pflügers Archiv, 1954, 260, 40.
- 94 - WALLER, A.
J. Physiol., 1887, 8, 231.
- 95 - WEBB, J. L.
Brit. J. of Pharmacol. Chemotherapy,
1950, 5, 87.
- 96 - WEIDMANN, S.
J. of Physiol., 1951, 115, 27.
- 97 - WEIDMANN, S.
J. of Physiol., 1952, 118, 348.
- 98 - WEIDMANN, S.
J. of physiol., 1955, 127, 213.
- 99 - WEIDMANN, S.
J. of Physiol., 1955, 129, 568.
- 100 - WEIDMANN, S.
J. of Physiol., 1956, 132, 157.
- 101 - WEIDMANN, S.
Metabolic aspects of transport
across cell membranes, 1957,
Q. R. MURPHY Ed., Madison USA.,
115.
- 102 - WILSON, F. N., Mac LEOD, A. G., BARKER, P. S.,
Tr. Am. Physicians, 1931, 46, 29.
- 103 - WILSON, F. N., JOHNSTON, F. D., COTRIM, K., et
ROSENBAUM, F. F.
Tr. Am. Physicians, 1941, 56, 258.
- 104 - WILSON, F. N., Mac LEOD, A. G., BARKER, P. S.
JOHNSTON, F. D.
Tr. Am. Heart. J., 1934, 10, 46.
- 105 - WOODBURY, L. A., WOODBURY, J. W., HECHT, H. H.
Circulation, 1950, 1, 264.
- 106 - WOODBURY, L. A., HECHT, H. H., CHRISTOPHERSEN,
Amer. J. Physiol., 1951, 164, 307.
- 107 - WOODBURY, L. A., BRADY, A. J.
Amer. Sci., 1956, 123, 100.
- 108 - YOUNG, A. C.
J. Neurophysiol., 1938, 1, 4.
- 109 - HODGKIN, A. L., HUXLEY, A. F., KATZ, B.
Arch. Sci. Physiol., 1949, 3, 129.

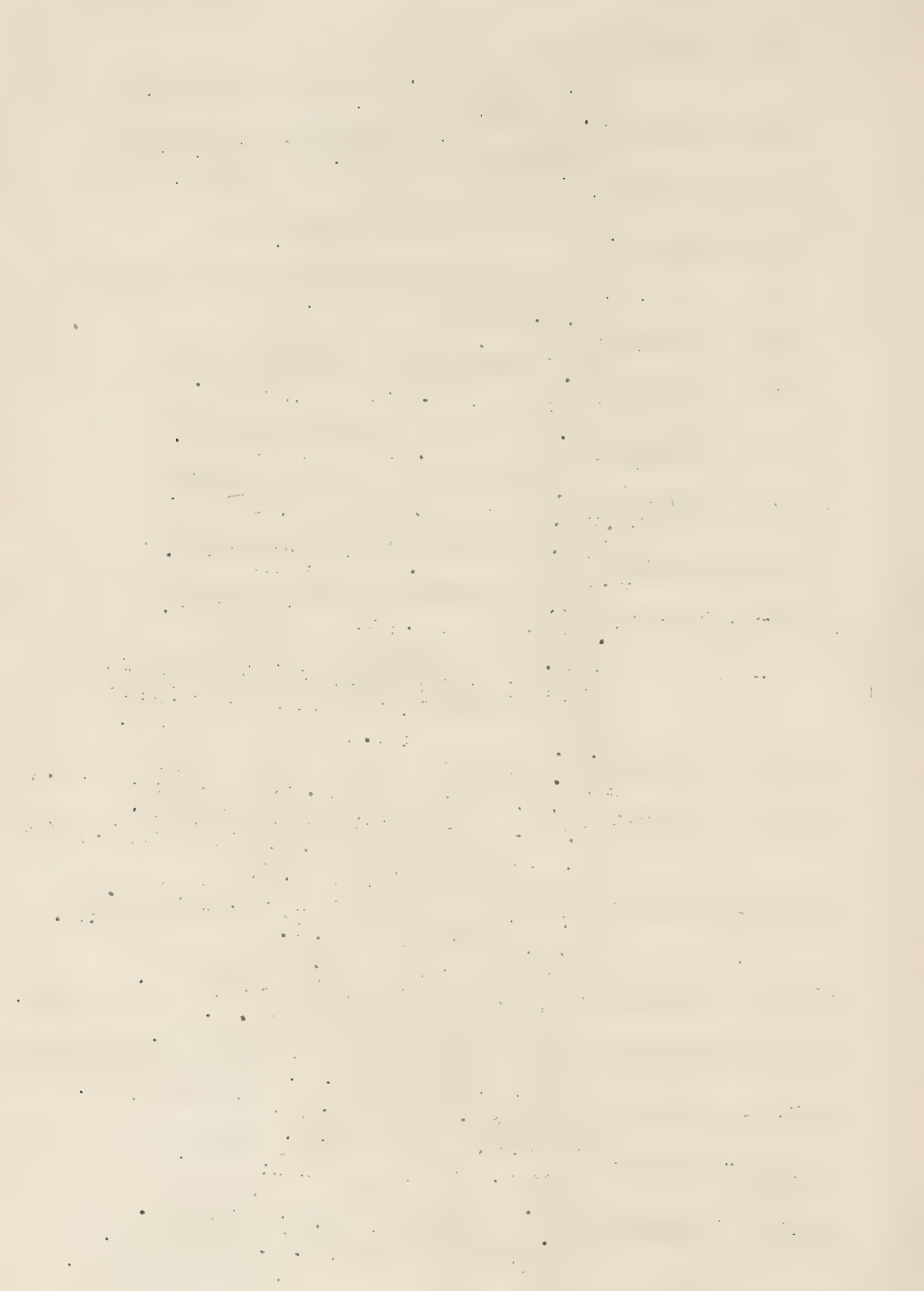


TABLE DES FIGURES.

- Fig. 1 p 7.- Potentiel d'action de tissu conducteur de coeur de Chien obtenu à l'aide de microélectrodes intracellulaires.
- Fig. 2 p 11.- Théorie différentielle.Schéma.
- Fig. 3 p 12.- P.A. et E.C.G. du Cobaye montrant la correspondance entre les deux enregistrements.
- Fig. 4 p 24.- Schéma de l'installation.
- Fig. 5 p 25.- Différentes phases du potentiel d'action.
- Fig. 6 p 29.- Evolution des E.C.G. et E.C.I. avec l'abaissement thermique chez le Rat.
- Fig. 7 p 32.- Evolution des E.C.G. et E.C.I. avec la durée de l'anoxie chez le Rat en hypothermie.
- Fig. 8 p 37.- E.C.I. et E.C.G. d'un Cobaye à 20° en anoxie.
- Fig. 9 p 43.- E.C.G. et E.C.I. d'un Rat en hypothermie et anoxie après injection d'adrénaline en D₂; en D₁, Rat témoin.
- Fig. 10 p 45.- Enregistrement de l'électrocardiogramme du Rat pendant l'anoxie.
- Fig. 11 p 51.- Action du cyanure de potassium sur le E.C.I. du Cobaye à 23°C.

